

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

POUR LE

N° 1086

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Simone LESPES née POIREAUD

le 17 avril 1942 à ORAN (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

ETHAMBUTOL : RISQUE D'EFFETS SECONDAIRES

Président : M. Boris KREIS, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Simone LESPES née POIREAUD

le 17 avril 1942 à ORAN (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

ETHAMBUTOL : RISQUE D'EFFETS SECONDAIRES

Président : M. Boris KREIS, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
 1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique ^f	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie.	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie.	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHT (G.)	
— —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-physiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^e CHIRURGIE

Anesthésiologie.	YOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.	SICARD (A.)
	Tenon.	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie.	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie.	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale.	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène.	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.	} M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs.	} Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	} Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A mon Mari

A mes amis

A Monsieur le Professeur Boris KREIS
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

qui nous a réservé un accueil bien-
veillant et qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre respectueuse reconnais-
sance.

A Monsieur le Docteur Raymond THIBIER
Médecin Directeur du Centre Edouard RIST
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, et nous a guidée pour sa réa-
lisation

En témoignage de notre profonde gra-
titude pour sa constante bienveillance
à notre égard

A Monsieur le Docteur Jean-Nicolas VIVIEN
Médecin du Centre Edouard RIST

qui a permis de mener à bien cet
ouvrage par son aide constante et son
inlassable bienveillance

qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance

A Monsieur le Docteur André LEPEUPLE
Médecin du Centre Edouard RIST

qui a su nous prodiguer des conseils
avisés en temps opportun

En témoignage de toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Daniel DOUADY
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur Général de la Fondation Santé des
Etudiants de France
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre admiration
pour toute son oeuvre dont nous avons
bénéficié sur tous les plans.

A Monsieur le Docteur Roland WEHBE
Médecin du service d'expérimentation
des Laboratoires SOBIO

qui a bien voulu m'apporter son aide
en mettant à ma disposition la docu-
mentation et les recherches effectuées
par le Laboratoire SOBIO.

P L A N

A - INTRODUCTION

- I/- Historique
- II - Matériel et méthodes

B - OBSERVATIONS

C - DISCUSSION DES OBSERVATIONS

- I - Action sur la formule sanguine
- II - Action dans le domaine visuel
- III - Action sur le transit digestif
- IV - Surveillance hépatique
- V - Incidents divers

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

A - INTRODUCTION

Un nombre de plus en plus grand de malades tuberculeux se sont traités de façon anarchique et ne peuvent plus espérer une aide efficace de l'antibiothérapie classique.

Par ailleurs d'autres malades présentent parfois des réactions individuelles excessives, même vis-à-vis des médicaments habituellement les mieux tolérés.

Ces considérations limitent souvent le choix de la thérapeutique à établir, bien que la gamme des produits efficaces soit assez étendue.

C'est donc avec satisfaction que l'on accueille les nouveaux produits qui viennent élargir cette gamme, surtout si l'on peut en espérer une bonne efficacité et une toxicité réduite.

C'est le cas de l'Ethambutol qui fait l'objet de cette étude.

I - HISTORIQUE : découverte - expérimentation.

L'Ethambutol est un des produits les plus récents de la chimiothérapie antituberculeuse. Il s'agit non pas d'un antibiotique vrai, c'est-à-dire produit par des microorganismes, mais d'un produit de synthèse, appartenant au groupe des éthylènes diamines.

En 1957, Thomas avait sélectionné un dérivé de cette famille pour son activité antituberculeuse (1).

En 1960, Wilkinson synthétisa un autre dérivé, le dichlorhydrate de 22' éthylène diamine di I butanol, mais le composé racémique, de grande activité antituberculeuse, se révéla très toxique pour le nerf optique (1).

L'isomère lévogyre était inactif à la dose maximale tolérée par les souris.

Par contre l'isomère droit se montra 200 fois plus actif sur les mycobactéries et 4 fois moins toxique pour les yeux. Cet isomère actif fut appelé Ethambutol ou Myambutol.

Il fut expérimenté seul, et associé à l'Isoniazide sur la souris et le cobaye entre les mains de Karlson (2), puis à Londres, avec H.M. Lal et J.M. Robson (3). Ces expérimentations se poursuivirent en Amérique avec V.A. Place et J.P. Thomas (4) sur les animaux et les humains.

La drogue était administrée sous forme de comprimés, (1), en une dose unique, fixée au début à 100 mg/kg, puis finalement s'est révélée suffisante à 25 mg/kg. L'élimination dans les urines était rapide : 33 % au bout de 6 heures, 51 % en 12 heures et 62 % en 24 heures, 20 % de la dose ingérée était éliminée dans les selles.

Des conférences se tenaient périodiquement outre-atlantique, pour faire le point de la question : à Cincinatti en avril 1961, à Miami Beach en mai 1962, le 16 mai 1963 à Denver (Colorado). C'est là que Pyle résuma les constatations des deux ans d'expérience du produit. Il confirmait l'action efficace d'une dose unique de 25 mg/kg, mais aussi l'existence d'effets toxiques portant presque uniquement sur l'appareil oculaire : diminution de l'acuité visuelle, diminution du champ visuel central et périphérique, perturbation de la faculté de discriminer les couleurs, particulièrement le rouge et le vert. Cependant, le plus souvent, ces accidents étaient réversibles, après cessation de l'administration du produit, surtout s'ils étaient diagnostiqués assez tôt.

Cette toxicité oculaire est, de loin, l'effet secondaire le plus important de l'Ethambutol. Elle a été étudiée chez l'animal. On a pu montrer ainsi qu'à une dose 3 fois supérieure aux taux thérapeutiques, l'Ethambutol détermine chez l'animal des troubles oculaires réversibles.

Kaiser (5,6,7) a montré que, chez le chien, des doses de 50 à 100 mg/kg provoquaient une décoloration partielle du "tapetum lucidum", une dose de 200 mg/kg, une décoloration totale.

(1) Actuellement on la trouve sous forme de comprimés dragéifiés.

Chez l'homme, cette toxicité avait été étudiée par Delaude et Albarède (8). Ils avaient signalé des accidents présentant les caractères d'une nécrite optique, mais avec une fréquence inférieure à 3 % des malades traités. Ces accidents apparaissaient généralement au bout de 3 mois de traitement, mais parfois au bout de quelques jours ou, au contraire, seulement au 8ème mois, leur réversibilité était constante au bout de quelques jours à quelques mois après l'arrêt du traitement. D'autre part, les tares oculaires ne prédisposeraient nullement des accidents oculaires :

Molina (réf. 23) a étudié la pathogénie de divers accidents provoqués par des médications antibacillaires.

Chez une forte proportion de malades traités par Isoniazide, les tests biologiques, en particulier le test au tryptophane et le test des transaminases (la pyridoxine entre dans la formule des transaminases) ont accusé un certain degré de carence en pyridoxine.

Chez les malades traités par Ethionamide depuis plusieurs mois, on a pu déceler des taux sanguins de vitamine P.P. inférieurs au taux normal.

Une forte proportion de malades présentant des accidents cliniques, au cours d'un traitement d'Isoniazide ou d'Ethionamide présentaient également des signes biologiques de carence en vitamine B 6 ou P.P.

Le mécanisme de ces accidents est essentiellement un phénomène de compétition. Il y a antagonisme direct entre vitamine B6 et Isoniazide. D'autre part on sait que l'Isoniazide et l'Ethionamide sont des corps très voisins ; on sait aussi que la vitamine B6 est indispensable au métabolisme de l'acide nicotinique, et que la carence en vitamine B6 entraîne secondairement une carence en vitamine P.P. Des auteurs japonais (Aoki, Hayashi, Makino, Ito) ont démontré que, comme l'Isoniazide, la Cyclosérine possède expérimentalement une action inhibitrice sur la vitamine B6.

Il est donc vraisemblable d'admettre, dans un bon nombre de ces accidents, l'existence de polycarences de vitamines du groupe B.

Nous avons appris qu'en se basant sur ces données les Laboratoires SOBIO étudient de façon approfondie les carences vitaminiques qui pourraient être provoquées par l'ETHAMBUTOL, et les méthodes préventives qui en découlent.

Kanther, d'après un exposé de Tiburtius (13), émet une hypothèse qui expliquerait à la fois la pathogénie et la réversibilité des accidents oculaires :

Le "tapetum lucidum" du chien dont la décoloration sous Ethambutol a été montrée par Kaiser (5,6,7) est une couche réfléchissant la lumière, située dans la zone postérieure des cônes et des bâtonnets de la rétine. Elle correspond à peu près à l'épithélium pigmenté situé, chez l'homme, entre la rétine et la choroïde. C'est le lieu d'une intense activité métabolique.

Le "tapetum lucidum" du chien, comme l'épithélium pigmenté de l'homme a une très haute teneur en zinc. Buyske et coll. (20) ont montré, chez le chien, que le taux de zinc, notamment au niveau de l'oeil, est notablement réduit sous traitement à doses croissantes d'Ethambutol.

Le taux de zinc dans le corps est de 100 mg. L'apport quotidien est de 5 mg. Au cours des fluctuations éventuelles, l'organisme peut compenser une déficience temporaire par l'apport de zinc depuis les autres lieux de stockage.

Ceci tendrait à donner une explication à la réversibilité rapide des troubles visuels que l'on ne devrait alors pas considérer comme neuro-toxiques. Ils ne seraient pas attribuables à des névrites optiques, mais plutôt à une irritation temporaire du métabolisme biochimique à cet endroit, qui peut être compensé.

On peut penser que ces accidents sont sous la dépendance de la concentration sérique du produit, comme l'a étudié Leibold (19).

Kreis (9) indique que la concentration moyenne de 5 μ g/ml, après prise orale de 25 mg/kg n'est pas atteinte par tous les malades. Delaude et coll. (10) ont précisé que cette concentration, 3 heures après ingestion d'une dose de 25 mg/kg, variait, selon les sujets, de 0,65 γ /ml. Pour une ingestion de 15 mg/kg, le taux moyen maximum (c'est-à-dire entre la 2ème et la 4ème heure) est à peu près de 2 γ /ml. Ce taux tombe à 0,8 γ /ml au bout de 24 heures (ces taux sont mesurés par une méthode chimique et une méthode microbiologique).

Comme pour tout autre produit, les concentrations sériques individuelles sont, naturellement, fonction de l'absorption digestive et du fonctionnement rénal du malade. Une insuffisance rénale entraîne une augmentation des taux sériques du médicament, tandis qu'une mauvaise absorption au niveau de l'intestin provoque une diminution de ces taux. Nous avons vu plus haut l'élimination rapide, dans les urines et les selles, de ce produit chez un sujet normal.

Outre la surveillance oculaire, il serait donc souhaitable pour éviter les accidents, que le taux sérique ne dépasse pas 4 γ /ml, 2 à 3 heures après la prise d'une dose de 25 mg/kg.

La posologie actuelle est :

- soit : 15, 20 ou 25 mg/kg/j. pendant toute la durée du traitement
- soit : 25 mg/kg/j durant 2 ou 3 mois, et ensuite 15 mg/kg/j

Cette posologie, très inférieure aux doses originelles variant de 30 à 100 mg/kg/, devrait mettre à l'abri, dans la majorité des cas, des accidents oculaires, sauf, bien entendu, en cas d'insuffisance rénale.

A part les accidents oculaires, on a signalé, au cours du traitement à l'Ethambutol, quelques incidents mineurs : troubles digestifs, accidents neurologiques, accidents psychiques, lorsque l'Ethambutol était associé à l'Isoniazide et à la Pyrazinamide. Cette dernière semblait être la cause des accidents psychiques (11).

Par ailleurs, ce médicament peut être administré au cours de la grossesse, ne présentant aucun effet tératogène (11, 14, 15, 16).

En 1962, une étude de Delaude, Madame M.F. Jorda, et G. Moreau (Toulouse) sur l'action de l'Ethambutol sur la tuberculose expérimentale du cobaye montrait que l'examen histologique des reins des animaux traités était normal (10).

Fréour et coll. (18) ont constaté, chez des malades présentant une insuffisance rénale, que cette dernière ne s'aggravait pas sous traitement d'Ethambutol, quoique celle-ci impose une réduction de la posologie, la concentration sérique du médicament restant plus élevée chez ces malades.

Ces mêmes auteurs (18) ont également administré de l'Ethambutol à des malades cirrhotiques décompensés. L'insuffisance hépatique de ces malades n'a jamais été aggravée par ce traitement.

Germain et coll. (12), à la suite d'une étude complète de 120 malades traités en sanatorium, n'ont constaté, chez ces derniers, aucune modification des tests hépatiques ni des transaminases. Ils signalent quelques cas de céphalées persistantes, cédant à l'arrêt du traitement. Ils n'ont noté aucun incident rénal, cutané ou mental. L'hématologie montrait quelques cas de polyglobulie avec leucopénie et éosinophilie (de 4 à 10 %). Aucune modification de l'allergie tuberculinique n'a été constatée.

Tels sont les divers effets secondaires de l'Ethambutol, qui ont été relevés jusqu'à ce jour.

II - MATERIEL ET METHODES

1) Le Centre Edouard Rist, où ont été traités tous nos malades, est un centre de diagnostic, de traitement et de post-cure, situé à

Paris. Il est réservé à des malades âgés de plus de 15 ans, qui ont la possibilité d'y poursuivre des études. La majorité des malades de la section clinique sont des étudiants des deux sexes et des élèves de l'enseignement secondaire, technique et professionnel. Mais quelques uns sont des malades plus âgés, généralement ayant été antérieurement traités au Centre Edouard Rist. Il existe également un service de Post-Cure où les étudiants peuvent, sous surveillance médicale, reprendre progressivement leurs études en Faculté.

Les malades sont principalement des tuberculeux pulmonaires, mais quelques tuberculeux non pulmonaires y sont également admis.

2) Les cas retenus pour notre étude :

De nombreux malades du Centre Rist sont actuellement traités par l'Ethambutol, que l'on n'utilise qu'exceptionnellement en monothérapie.

Il a paru plus intéressant de limiter cette étude aux cas des malades qui ont subi un traitement complet, actuellement terminé, ou du moins recevant de l'Ethambutol depuis un temps assez long, afin d'évaluer l'importance que l'on peut attribuer aux effets secondaires éventuels, à leur fréquence et à leur réversibilité.

Nous disposons de 58 cas répondant à ces conditions. Les toutes premières observations datent de 1965. D'emblée, on peut distinguer, dans le lot des cas sélectionnés, deux types de malades très différents :

Les uns, surtout parmi les premiers cas traités par l'Ethambutol, sont des malades plus âgés, au long passé tuberculeux, souvent émaillé de P.N.O. thérapeutiques et de diverses interventions chirurgicales, et ayant reçu de nombreuses cures chimiothérapiques. De façon quasi constante, nous trouverons, chez ces malades, une souche bacillaire polymédicamenteuse. Souvent, leur état général est assez médiocre, la tolérance digestive est devenue mauvaise pour tout médicament, les audiogrammes sont perturbés par les traitements antérieurs. La plupart de ces malades se présentent comme des malades chroniques avec de fréquentes tendances dépressives.

Les cas plus récents, au contraire, concernent souvent de jeunes malades, étudiants pour la plupart, chez qui le diagnostic de tuberculose a été porté par dépistage systématique, alors que l'état général était encore satisfaisant. La souche bacillaire est le plus souvent sensible à toute chimiothérapie. Les rares cas de résistance primaire sont surtout rencontrés dans les milieux médicaux et para-médicaux. En majorité, ces malades n'ont pas reçu de chimiothérapie et leur possibilité de tolérance, en particulier digestive, est bien supérieure à celle des anciens malades. De plus, ils ont pour la plupart un passé de bonne santé, et sont moins fréquemment profondément déprimés.

L'Ethambutol s'adresse donc à deux catégories bien différentes de malades, et il est certain que les chances de tolérance parfaite seront plus grandes dans la deuxième série de cas.

3) La surveillance exercée

A l'entrée au Centre Edouard Rist, avant tout traitement, le malade est soumis à un examen systématique comportant un examen clinique général, une recherche de sucre et d'albumine dans les urines, un hémogramme, un examen de la vitesse de sédimentation, un audiogramme, ainsi que les examens radiologiques et biologiques nécessités par son état pulmonaire.

Ces examens sont répétés de façon périodique et régulière en cours de traitement, d'une part pour suivre l'évolution de la maladie tuberculeuse, d'autre part pour connaître la tolérance à la chimiothérapie.

Les malades, recevant de l'Ethambutol, font l'objet d'une surveillance particulière sur le plan oculaire. Actuellement, cette surveillance comprend les examens suivants :

- mesure de l'acuité visuelle de loin (échelle de Monnoyer) et de près
- étude de la capacité de discriminer les couleurs par le test de Farnsworth
- examen stéréoscopique renseignant sur le champ visuel central
- fond d'oeil pratiqué à l'Hôpital International de l'Université de Paris (H.I.U.P.) au moindre doute.

4) Méthode de travail

Nous nous limiterons, dans les observations sélectionnées, à l'étude des effets secondaires de la chimiothérapie, indépendamment de l'évolution de la maladie tuberculeuse elle-même.

Nous verrons d'abord les circonstances qui ont amené le malade à recevoir de l'Ethambutol :

- . diagnostic de sa tuberculose
- . traitements reçus antérieurement
- . résistances éventuelles de la souche
- . intolérances présentées éventuellement aux autres médicaments

Nous noterons ensuite les modalités d'administration de l'Ethambutol :

- . posologie en mg/kg de poids corporel
- . durée du traitement
- . association aux autres médicaments

Puis, nous présenterons l'état du malade au départ, c'est-à-dire au moment où le traitement comprenant de l'Ethambutol est institué.

Enfin, nous examinerons les éventuels effets secondaires du traitement, en surveillant :

- . 1. l'hématologie
- . 2. la vision
- . 3. la tolérance hépato-digestive
- . 4. les divers incidents possibles, particuliers au malade (incidents cutanés, neuro-psychiques etc...)

Ceci permettra de tirer, pour chaque malade, une conclusion sur la façon dont le produit a été toléré.

B - OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 - M. Jean B... né le 10.8.1920

Tuberculose pulmonaire apparue en 1948.

Traitement par cures de Streptomycine, Isoniazide, P.A.S., Ethionamide, Viomycine, Cyclosérine diversement associés.

1er séjour au Centre Edouard Rist : 19 oct. 62 au 3 avr. 64.

On découvre une résistance totale à : Isoniazide, P.A.S., Cyclosérine, Ethionamide.

Traitement entrepris et poursuivi à domicile : Viomycine et Pyrazinamide.

Les expectorations restent positives.

. 2ème séjour au Centre Edouard Rist : 19 juill. 64 au 4 juin 66.
On institue un traitement :

- le 20 juill. 64., avec :

Ethambutol : 30 mg/kg/j, soit 1.200 mg en 1 prise, jusqu'au 4 juin 66.

puis 15 mg/kg/j, soit 700 mg en 1 prise, jusqu'au mois de janv. 67

associé à : Kanamycine

puis à Kanamycine + Isoxyl + Pyrazinamide du 17 janv. 65 au 3 janv. 66

puis de nouveau à Kanamycine seule.

enfin, à partir du 4 Juin 66., l'Ethambutol est employé en monothérapie, à la dose de 700 mg/j. (15 mg/kg).

- en janvier 1967, un antibiogramme pratiqué à l'Institut Pasteur montre une résistance totale à l'Ethambutol. On cesse alors l'administration de ce produit.

Etat au départ - Malade de 44 ans. Mauvais état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal

hypoacousie bilatérale sur les fréquences élevées

Surveillance au cours du traitement

1) Formule sanguine

Le pourcentage d'éosinophiles est au départ de 1,5 %. Il va s'élever progressivement, de façon très modérée mais constante, au cours du traitement (1,5 %, 2,5 %, puis 4 % le 5.6.66). Après arrêt du traitement, 3 nouveaux hémogrammes (29.3.67, 25.6.67 et 13.8.67) montreront tous un taux d'éosinophiles à 0 %.

Par ailleurs, on n'a jamais constaté de leucopénie ni de polyglobulie.

2) Surveillance visuelle pratiquée tous les 15 jours à l'Hôpital International de l'Université de Paris (H.I.U.P.). Au départ :

Les F. d'O sont normaux.

L'acuité visuelle est normale pour l'oeil droit sans correction, et normale avec correction par verres pour l'oeil gauche.

Par la suite les F. d'O resteront normaux. Seul un examen pratiqué le 7 sept. 65 signale les veines un peu dilatées. Ceci ne sera plus signalé au cours des examens suivants.

L'acuité visuelle se maintient, avec quelques fléchissements au niveau de l'oeil gauche (0,5 avec correction en sept. 65, 0,75 avec

correction en oct. 65). Mais ces fléchissements sont transitoires, sans que l'on ait interrompu le traitement. Ils semblent indépendants de la chimiothérapie.

3) Troubles digestifs divers pendant tout le traitement : nausées, inappétence, épisodes diarrhéiques. Mais une partie de ces troubles est, sans doute, due au très mauvais état général du malade. En mai 66, le malade recevant encore de l'Ethambutol, au cours d'une amélioration de l'état général, on note une nette diminution des troubles digestifs. A l'inverse, après l'arrêt du traitement, on notera de nouveaux troubles digestifs. Par ailleurs, on a toujours constaté l'action bénéfique du Librium sur ces troubles.

Le taux des transaminases sériques prouve l'absence de toxicité hépatique du traitement (S.G.O.T. toujours autour de 25, S.G.P.T. toujours autour de 10).

4) Les audiogrammes montraient une hypoacousie bilatérale au départ. C'est leur aggravation qui entraînera l'arrêt de la Kanamycine le 4 juin 66. L'Ethambutol n'est, bien sûr, pas en cause.

Pendant la période d'un an (17.1.65 au 3.1.66) au cours de laquelle le traitement a compris de l'Isoxyl et de la Pyrazinamide on a noté une légère agressivité. C'est ce qui détermine l'arrêt de ces deux produits. On ne note plus alors de troubles psychiques apparents.

Conclusions

Ethambutol administré pendant 30 mois, 22 mois à la dose de 30 mg/kg/j, en association, puis 8 mois en monothérapie à la dose de 15 mg/kg/j. Chez ce malade qui a présenté toutes sortes de troubles, en partie liés aux autres médicaments, et surtout dûs à un très mauvais état général, seule l'augmentation très modérée du taux des éosinophiles peut être retenue comme imputable à l'Ethambutol. Il s'agit cependant d'un incident de très peu d'importance, ce pourcentage restant subnormal (4 %).

OBSERVATION N° 2 - Mlle. Marcelle G... née le 22.8.32.

Tuberculose pulmonaire découverte en 1963.

Chez cette malade, infirmière, il existe une résistance primaire de la souche : basse à l'Isoniazide, totale à la Streptomycine, à l'Ethionamide, à la Cyclosérine.

Traitement à l'hôpital puis en sanatorium avec :

1) Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. (avant lecture de l'anti-biogramme),

puis 2) cures comprenant, en associations diverses : Isoniazide, P.A.S., Kanamycine, Viomycine, Cyclosérine, Pyrazinamide.

Au décours de ces divers traitements, il y a eu 3 épisodes hépatiques, avec élévation du taux des transaminases, qui ont entraîné l'arrêt du P.A.S. en févr. 65, puis de tout traitement en juin 65.

Séjour au Centre Edouard Rist du 14 sept. 65 au 29. déc. 66.

On institue le traitement suivant :

- 23 oct. 65 :

Ethambutol : 30 mg/kg/j soit 1,200 g en 1 prise jusqu'au 15 juin 66

puis 12 mg/kg/j, soit 0,500 g du 21 nov. au

- 29 déc. 66 (après une interruption de 5 mois)

associé à Kanamycine, Pyrazinamide, P.A.S.

arrêt du P.A.S. en juin 65

arrêt de la Kanamycine en nov. 65.

Etat au départ : Jeune femme de 33 ans. Etat général médiocre.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hypoacousie bilatérale

hémogramme normal, si ce n'est une éosinophilie très modérément élevée

Surveillance au cours du traitement :

1) Formule sanguine non perturbée. Le taux des éosinophiles est toujours un peu élevé (5 à 8 %). Mais la chimiothérapie ne semble pas l'influencer. Ni leucopénie, ni polyglobulie.

2) Surveillance oculaire (pratiquée à l'H.I.U.P.).

Avant le traitement, l'examen montre :

des F. d'O. normaux

une acuité visuelle de 10/10 pour l'O.G. sans correction
de 0,25 pour l'O.D. sans correction
de 10/10 avec correction.

Stabilité de ces résultats jusqu'au mois de juin 66 (après 8 mois de traitement). A ce moment, on constate une baisse progressive, incontestable de l'acuité visuelle, au cours des divers examens.

Le 15 juin 66, les F. d'O. sont toujours normaux mais l'acuité visuelle est de 0,6 avec correction pour l'oeil droit, et de 0,7, sans correction pour l'O.G.

On interrompt alors l'Ethambutol.

Au cours des 2 premiers mois de cette interruption, ce déficit reste stable, sans correction possible par verres.

A partir du 7 sept. 66, on constate une amélioration progressive :

acuité visuelle : 7 sept. 66 : ODG : 0,7

23 sept. 66 : ODG : 0,8

16 nov. 66 : ODG : 0,9

On reprend alors l'Ethambutol, le 21 nov. 66, après une interruption de 5 mois, mais à la dose de 0,500 g en 1 prise (12 mg/kg).

Dès le 19 déc. 66 (après 1 reprise de 1 mois) l'acuité visuelle est retombée à 0,6 pour les 2 yeux.

On arrête alors définitivement l'Ethambutol.

Par la suite, 2 autres examens oculaires (le 5 janv. et le 20 janv. 67) n'ont montré aucune amélioration. Mais il ne s'est écoulé que 3 semaines depuis l'arrêt du traitement, et nous avons vu qu'il avait fallu 2 mois, après la 1ère interruption pour que s'amorce une amélioration, rapide d'ailleurs par la suite.

3) D'importants troubles digestifs fonctionnels seront notés, mais ils cessent définitivement après arrêt du P.A.S. (13.6.65).

Les fluctuations du taux des transaminases sont tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt vers une baisse à des taux normaux. La chimiothérapie n'est donc pas responsable d'une toxicité hépatique.

4) L'audiogramme, médiocre au départ, montrant une aggravation en nov. 65, on arrête la Kanamycine. L'Ethambutol n'est certes pas en cause.

En oct. 66 courte période d'agitation avec insomnie. Mais cette période correspond à la période d'interruption de l'Ethambutol.

Enfin, la malade s'est plainte de douleurs articulaires (doigts, chevilles, colonne vertébrale) au moment de la reprise de l'Ethambutol (16 nov. 66), mais ces douleurs fugaces disparaîtront 2 mois après cessation du traitement.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 8 mois à la dose de 30 mg/kg/j. Au bout de ce temps, il y a eu une incontestable toxicité oculaire se manifestant par une baisse de l'acuité visuelle.

Cet accident s'est montré réversible après 3 mois d'arrêt du médicament. Mais ensuite il a suffi d'un traitement de 1 mois, à la dose de 12 mg/kg pour que se manifeste de nouveau cette toxicité, obligeant à l'arrêt définitif de l'Ethambutol.

On ne sait si ces nouveaux accidents ont été encore réversibles.

OBSERVATION N° 3. Monsieur Pierre A. . . , né le 25.10.37

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en février 66.

Contamination probablement hospitalière, chez ce malade, interne des hôpitaux de Paris, avec résistance primaire totale à la Streptomycine, basse à l'Isoniazide.

Traitement d'abord en hôpital, puis au sanatorium de Saint Hilaire du Touvet. L'association Isoniazide-Ethionamide provoque des troubles psychiques.

Par la suite, intolérance à l'Ethionamide I.V. (chocs)

Séjour au Centre Edouard Rist depuis le 28 juill. 66

De juill. à sept. 66 le traitement, comportant : Ethionamide intra-rectal, Isoniazide, Pyrazinamide, P.A.S., est bien toléré, mais le 15 sept. 66, apparition de troubles digestifs et d'un état dépressif qui font renoncer définitivement à l'association Isoniazide-Ethionamide.

On remanie alors le traitement :

- le 7 nov. 66 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,600 g en 1 prise pendant 2 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise,
 associé à P.A.S. buccal et Pyrazinamide

puis, à partir du 22 févr. 67, à P.A.S. buccal seul

- Ce traitement est poursuivi jusqu'en sept. 67.

Etat au départ : Jeune homme de 29 ans, en assez bon état général

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une leucopénie (3.920 G.B.) avec répartition normale des divers éléments.

Surveillance au cours du traitement

1) L'hémogramme n'est pas modifié par le traitement. La leucopénie, constatée au départ, persiste, mais sans aggravation.

2) Au point de vue oculaire, le malade portait des verres correcteurs au départ. Dans ces conditions, il avait une acuité visuelle de 10/10 pour les deux yeux. La vision des couleurs était normale, ainsi que l'examen stéréoscopique.

Les différents examens pratiqués pendant le traitement donneront les mêmes résultats.

3) Aucun trouble fonctionnel digestif n'est constaté.

En février 67, brusque élévation du taux des transaminases (S.G.O.T. : 165). Le traitement est alors interrompu quelques jours puis repris, mais sans Pyrazinamide. Le taux des transaminases sériques est alors rapidement descendu au-dessous de 100.

4) Aucun incident particulier n'est noté au cours de ce traitement. Depuis l'arrêt de l'association Isoniazide-Ethionamide, aucun épisode dépressif n'est survenu.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 11 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j ; sans aucun incident secondaire. Ce produit a été administré sans inconvénient chez ce malade qui a présenté par ailleurs des troubles dépressifs avec l'association Isoniazide-Ethionamide et une intolérance hépatique à la Pyrazinamide.

OBSERVATION N° 4 - Monsieur Claude C... né le 12.5.37.

Tuberculose pulmonaire apparue en 1955, traitée par : exérèse lobaire inférieure gauche et chimiothérapie associant Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. jusqu'en mars 1956.

Séjour au centre Edouard Rist du 16 déc. 1966 au 20 févr. 68.

Résistance totale de la souche à Streptomycine, Isoniazide, P.A.S.

Essai, avant connaissance de l'antibiogramme, d'un traitement associant : Cyclosérine, Trevintix, P.A.S. Très vite, apparition d'une grave intolérance neuro-psychique nécessitant, d'une part l'institution d'un traitement de Largactyl à fortes doses (400 mg/j puis doses

décroissantes jusqu'à 200 mg), d'autre part la remaniement de la chimiothérapie antituberculeuse.

La nouvelle chimiothérapie comprendra : Kanamycine, Rifampycine, Pyrazinamide. Mais, en juill. 67, l'hypoacousie préexistante en traitement s'étant aggravée, on arrête la kanamycine.

- Juill. 1967, début d'un traitement comportant :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,50 g en 1 prise pendant 2 mois

puis 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise

associé à Rifampycine et Pyrazinamide.

- Ce traitement est arrêté le 1er janvier 68.

Etat au départ - Malade de 30 ans. Etat général médiocre

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hypoacousie bilatérale
instabilité psychique
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogramme non perturbé

2) Surveillance oculaire

Médiocrité de l'acuité visuelle au départ : 0,25 pour l'oeil droit et 0,15 pour l'oeil gauche, la correction par verres ne pouvant ramener cette acuité au-dessus de 8/10 pour les 2 yeux.

Le F. d'O. montre des vaisseaux flexueux, un peu dilatés.

Malgré la médiocrité de l'état initial, les examens oculaires successifs n'ont pu montrer aucune perturbation au cours du traitement.

3) Aucun trouble digestif fonctionnel jusqu'en janvier 68. A ce moment, des vomissements accompagneront une brusque élévation des transaminases.

Le taux des transaminases, à l'entrée (déc. 66) était normal (S.G.O.T. : 30), S.G.P.T. : 20).

En janvier 67, brusque élévation du taux des transaminases. On arrête alors la Pyrazinamide, mais le taux des transaminases continue à s'élever (jusqu'à 225 pour les S.G.O.T. et les S.G.P.T.).

Le 1er février 68, on arrête alors tout traitement, de façon définitive. On pratique des tests fonctionnels hépatiques qui sont tous normaux, et on conclue qu'il s'agit d'une hépatite toxique médicamenteuse. Rappelons que le malade recevait du Largactyl depuis 1 an.

Avant la sortie du malade, le dernier dosage des transaminases montre un taux encore élevé.

4) Aucun autre incident n'est noté au cours du traitement. En particulier, pendant ce traitement, aucune intolérance neuro-psychique n'a entraîné de modification de la chimiothérapie.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 7 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j. Aucun des incidents secondaires, notés au cours du traitement ne semble pouvoir être attribué à l'Ethambutol.

OBSERVATION N° 5 - M. Norbert C... né le 28.9.46.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mai 1966.

Traitement en hôpital et en sanatorium par :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide.

Séjour au Centre Edouard Rist du 6 oct. 66 au 13 mars 68.

Bacilloscopie toujours négative. Mais chez la mère du malade, tuberculeuse en traitement, on découvre une souche faiblement résistante à l'Isoniazide et au P.A.S.

On institue alors un traitement comprenant : Streptomycine et Trévintix. Mais le Trévintix entraîne des brûlures gastriques et une aggravation des tendances dépressives du malade.

On modifie alors le traitement à partir du :

- 22 déc. 1966 avec :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,50 g en 1 prise pendant 3 mois

puis 15 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise
associé à Streptomycine jusqu'au 20 mars 1967

puis à Pyrazinamide et Isoniazide (résistance de la souche maternelle basse, et contamination incertaine)

puis en juin 67, à l'Isoniazide seul.

- Le traitement double Ethambutol-Isoniazide est poursuivi jusqu'à la fin de l'année 67.

Etat au départ - Jeune homme de 20 ans, en bon état général

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal
ouïe normale
tendances dépressives

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes ne sont pas perturbés

2) Surveillance ophtalmologique :

Le premier examen, pratiqué à l'H.I.U.P., montre une amblyopie congénitale : acuité visuelle de 3/10 pour l'oeil droit, inaméliorable. L'acuité visuelle pour l'oeil gauche est normale. Les F. d'O sont normaux.

L'examen pratiqué au départ, au Centre Rist, montrait en outre une vision des couleurs et un champ visuel normaux.

Il n'y aura aucune modification de ces premiers examens au cours du traitement.

3) Quelques troubles digestifs sont notés en août 1967, mais ceci survient au cours d'une période de fléchissement de l'état général.

A part une pointe passagère (S.G.O.T. : 71, S.G.P.T. : 60) en juill. 67 le taux des transaminases sériques reste normal (toujours $\leq$ 45 pour les S.G.O.T., $\leq$ 25 pour les S.G.P.T.).

4) A plusieurs reprises le malade s'est plaint d'une fatigue causée par le traitement. Légère amélioration après arrêt de la Pyrazinamide. En août 67, on doit interrompre la chimiothérapie pendant 10 jours pour énervement, troubles du sommeil, contracture dans les jambes, agitation, état anxieux. Le malade se sent mieux pendant ces 10 jours. La reprise du traitement ramène agitation et insomnie.

Conclusion

Traitement de 1 an d'Ethambutol, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 3 mois, puis 15 mg/kg/j. Les incidents notés au cours du traitement sont dus tantôt à une baisse de l'état général, tantôt probablement à l'Isoniazide (incident neuro-psychique). L'Ethambutol ne semble guère être en cause.

OBSERVATION N° 6 - M. Bernard D... né le 18.7.35.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en nov. 66.

Séjour au Centre Edouard Rist du 23.11.66 au 28.7.67.

Chez ce malade, chef de clinique à l'hôpital Necker, on découvre des bacilles atypiques avec une résistance primaire à Isoniazide, P.A.S., Kanamycine, Rifampycine, Pyrazinamide.

Un premier traitement comprenant Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide est bien toléré pendant 6 semaines. Il est arrêté après connaissance de l'antibiogramme.

- 1er février 67, début du traitement suivant :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise
associé à Ethionamide, Cyclosérine, Viomycine.

puis (à partir du 3 juin 67) à Trévintix et Cyclosérine

- puis (à partir du 1er nov. 67) l'Ethambutol est employé en monothérapie jusqu'à la fin décembre 67.

Etat au départ - Malade de 31 ans, en bon état général.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes n'ont jamais été perturbés

2) Surveillance ophtalmologique :

Le premier examen, pratiqué au départ à l'H.U.I.P., met en évidence une amblyopie congénitale (acuité visuelle pour l'oeil droit : 3/10). L'acuité visuelle gauche est normale. Les F. d'O sont normaux. (on note un léger halo périfovéal).

On complète cet examen au centre Rist par :

l'examen de la vision des couleurs qui est normale

l'examen stéréoscopique qui décèle une zone aveugle : un scotome central relatif, au niveau de l'oeil droit (relatif : pour les indens colorés). Ceci est lié à une amblyopie congénitale.

Cependant, chez ce malade présentant une tare visuelle au départ, les examens suivants n'ont jamais montré d'aggravation par la chimiothérapie.

3) Aucun trouble digestif du transit n'est noté.

4) En juillet 67, le malade se plaint de troubles intellectuels (troubles de la mémoire). Ces troubles persistent pendant 3 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie associée à l'Ethambutol, puis ils cessent définitivement, alors que l'Ethambutol est poursuivi en monothérapie.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 11 mois, à la dose de 15 mg/kg/j. Les troubles secondaires présentés au cours du traitement sont dûs au reste de la chimiothérapie.

En particulier, il existait une tare oculaire au départ, mais le médicament n'a présenté aucune toxicité dans ce domaine.

OBSERVATION N° 7 - M. Joseph G... né le 22.10.46.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en avril 66.

Le père du malade, tuberculeux, traité à domicile, présente une souche à résistance basse à l'Isoniazide et totale à la Streptomycine.

Avant les résultats de l'antibiogramme du père, court traitement comprenant : Isoniazide, Streptomycine, Ethionamide.

Puis, séjour au sanatorium des lycéens, de Neufmoutiers en Brie. Le traitement comprend alors : P.A.S., Ethionamide, Kanamycine.

Séjour au Centre Edouard Rist depuis oct. 66 à juill. 68.

Le traitement précédent est d'abord poursuivi.

En déc. 66, le Kanamycine est remplacée par la Viomycine.

En mars 67, on institue un traitement quadruple :

Isoniazide, P.A.S., Ethionamide, Viomycine

Mais, devant la lenteur des progrès radiologiques, on remanie le traitement comme suit :

- en août 1967 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,600 g en 1 prise, pendant 6 semaines,

puis 15 mg/kg/j,
associé à Isoniazide, P.A.S. buccal, Cyclosérine

puis (13 nov. 67) à Isoniazide, P.A.S. buccal

enfin (22 avril 68) à P.A.S. buccal

- La chimiothérapie double, Ethambutol, P.A.S. buccal, est poursuivie jusqu'en janvier 69, en partie après le retour à domicile du malade.

Etat au départ - Garçon de 20 ans, en assez bon état général

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes sont restés normaux

2) Surveillance ophtalmologique

Le premier examen pratiqué à l'H.I.U.P. montre une acuité visuelle de loin basse (O.D. : 0,2 - O.G. : 0,75) parfaitement corrigée par les verres du malade.

Les F. d'O sont normaux.

Cet examen est complété au Centre Edouard Rist par :

un test de Farnsworth : normal
un examen stéréoscopique : normal

Le 22 nov. 67, au Centre Rist, on constate une baisse de l'acuité visuelle à droite (0,4 avec correction). Cette diminution est accentuée le 1er mars 68 (2/10 après correction). Cependant, à l'examen suivant, pratiqué le 24 avr. 68 à l'H.I.U.P., on prescrit des verres correcteurs qui ramènent l'acuité visuelle à 10/10 pour les deux yeux. Il s'agissait sans doute d'un fléchissement passager sans rapport avec la chimiothérapie, car l'acuité visuelle est restée stable ensuite, malgré la poursuite du traitement.

Par ailleurs, il n'est jamais apparu de dyschomatopsie, ni de modification du champ visuel. Les F. d'O sont restés normaux.

3) Aucun trouble digestif n' a été noté.

Taux des transaminases non élevé (S.G.O.T. n'ont jamais dépassé 42 et S.G.P.T. toujours $\leq$ 30).

4) Au début du traitement, le malade a signalé une légère agitation. Tout est rentré dans l'ordre après l'arrêt de la Cyclosérine.

Conclusion

Traitement d'Ethambutol pendant 18 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j.

Au bout de 3 mois 1/2 de traitement, ce malade, qui présentait déjà une amblyopie au départ, a eu une baisse de l'acuité visuelle, nécessitant un changement des verres correcteurs. Cependant, malgré la poursuite de la chimiothérapie à l'Ethambutol, l'acuité visuelle est ensuite restée stable. Cette baisse de l'acuité visuelle est probablement indépendante du traitement. La tolérance, par ailleurs, a été parfaite.

OBSERVATION N° 8 - M. Maurice J... né le 17 nov. 1924.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en janv. 1944.

Le malade est traité à l'hôpital, puis dans plusieurs sanatoria (dont 2 séjours au Centre Edouard Rist) jusqu'en 1950 par P.N.O. droit et gauche, une cure de 30 g de Streptomycine, un essai de P.A.S., rapidement arrêté car mal toléré.

En 1958, aggravation radiologique. Le malade se soigne à domicile, de façon anarchique, sans vrai contrôle médical. Entre 1958 et 1965, il a reçu, en associations diverses : Streptomycine à fortes doses, Isoniazide, en cures courtes, car ce produit provoquait des dysesthésies des extrémités, P.A.S., Cyclosérine (mauvaise tolérance), Ethionamide, Viomycine.

Le 10 juin 65, un antibiogramme montre une résistance basse à l'Isoniazide, totale au P.A.S., à l'Ethionamide, à la Streptomycine.

3ème séjour au Centre Edouard Rist du 9 mai 66 à janv. 68.

Après connaissance de l'antibiogramme, on institue le traitement suivant :

- à partir du 15 juin 66 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,200 g en 1 prise, pendant 4 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g

associé à : Isoniazide et Kanamycine,

puis (20 janv. 67) à Isoniazide.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au décès du malade, en janv. 68.

Etat au départ - Malade de 42 ans, en très mauvais état général (transféré d'un service de réanimation).

pas de diabète

pas de tare rénale

éthylisme, mais taux des transaminases normal (S.G.O.T. :40, S.G.P.T. : 31)

hypoacousie toxique médicamenteuse, bilatérale

hémogramme : formule inflammatoire (12.600 G.B.). Légère

éosinophilie (5 %)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes : il persiste une formule de type inflammatoire. Le taux des éosinophiles tend à augmenter (9 % le 21.9.66 et le 21.4.67 14,5 % le 27.6.67). Cependant, le dernier hémogramme effectué (3. 10.67) montre une baisse à 5 %.

2) Surveillance ophtalmologique

L'examen pratiqué au départ à l'H.I.U.P. décèle une acuité visuelle basse pour l'oeil droit, que l'on doit corriger par des verres. Les F. d'O. sont normaux.

Par la suite, le malade est examiné au Centre Edouard Rist. L'acuité visuelle reste bonne, avec correction par verres.

On ne décèle pas de dyschromatopsie au test de Farnsworth (une réponse de type tritanope, en mars 67, est considérée comme fantaisiste, d'autant plus qu'elle ne sera plus retrouvée aux examens suivants).

L'examen stéréoscopique reste toujours normal.

3) Fonctionnement digestif médiocre, mais le malade est en très mauvais état général.

Le malade décède en janv. 68 d'une hépatite ictérique. Mais aucun signe de toxicité hépatique n'est décélé au cours de la chimiothérapie (hépatite probablement transfusionnelle).

4) Le malade se plaint parfois de tremblements des bras et des mains, mais ces manifestations cessent quand l'alcool est supprimé.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 18 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 4 mois, puis 15 mg/kg/j.

On n'a constaté aucun incident imputable à l'Ethambutol, sinon, peut-être, une tendance générale à l'augmentation du taux des éosinophiles.

OBSERVATION N° 9 - M. Maurice M..., né le 21.6.23.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1945.

D'abord traité par P.N.O.

Aggravation en 1951, traitée par Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Juillet 1962 : nouvelle aggravation - traitement par Isoniazide, Kanamycine, Ethionamide, Cyclosérine.

Mais la bacilloscopie reste positive.

Entrée au Centre Edouard Rist en nov. 1966.

Résistance de la souche à : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide.

On institue le traitement suivant à partir du :

- 21 février 1966 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,3 g en 1 prise pendant 2 mois

puis 15 mg/kg/j,

associé à Kanamycine et Pyrazinamide pendant 3 mois

- puis à Pyrazinamide jusqu'à l'arrêt total du traitement (janv. 68).

Etat au départ - Malade de 43 ans. Mauvais état général (intervention chirurgicale avant l'entrée au Centre Edouard Rist).

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme montrant une leucopénie (3.320 G.B.)

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes ont toujours accusé une tendance à la leucopénie, comme avant le début du traitement.

Par contre, le taux d'éosinophiles, qui était, au départ, de 0,5 % est monté, par la suite, autour de 8 % (dernier hémogramme en nov. 68). Il n'y a pas eu d'hémogramme après arrêt du traitement.

2) Surveillance ophtalmologique

Tous les examens, pratiqués au Centre Edouard Rist, ont montré une acuité visuelle normale de loin et de près, une vision des couleurs normale au test de Farnsworth, une stéréoscopie normale.

Un F. d'O, pratiqué en juillet 67 était normal.

Donc aucune perturbation par la chimiothérapie.

3) Quelques troubles digestifs en avril 67 (anoréxie, langue saburrale). Mais ces incidents restent sans lendemain, malgré la poursuite du traitement qui n'est donc pas en cause.

4) Aucun incident particulier n'a été noté au cours du traitement.

Conclusion

Traitement de 10 mois d'Ethambutol, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j.

On a pu constater une élévation du taux des éosinophiles à partir d'un traitement de 2 mois. Mais, aucun examen de la formule sanguine n'ayant été pratiqué après l'arrêt du traitement, il n'est pas certain que ce dernier soit en cause.

Aucun effet secondaire par ailleurs.

OBSERVATION N° 10 - M. Pierre François G..., né le 25.8.24.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1950.

Entre 1950 et 1966, le malade subit un P.N.O. et une intervention chirurgicale.

Il reçoit, en cures diversement associées :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. Kanamycine, Cyclosérine.

Séjour au Centre Edouard Rist à partir du 24 mai 66.

Résistance de la souche à : Isoniazide, Streptomycine, Cyclosérine.

On institue d'abord un traitement comprenant : P.A.S., Ethionazide, Kanamycine (cette dernière remplacée en août 66, par la Viomycine).

Mais, devant l'aggravation radiologique, on institue un nouveau traitement, à partir du :

- 20 déc. 1966 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,50 g en 1 prise pendant 7 mois

puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise,
associé à P.A.S., Trécator, Viomycine.

puis à partir de mai 67, à P.A.S., Viocine

enfin, à partir de mars 68 à P.A.S. seul

- Ce traitement double est poursuivi jusqu'en juillet 68.

Etat au départ - Malade de 42 ans, originaire du Cameroun. Etat général médiocre.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes n'ont pas été perturbés

2) Surveillance ophtalmologique

Tous les examens pratiqués à l'H.I.U.P. et au Centre Edouard Rist ont toujours montré une acuité visuelle normale pour les deux yeux, un F. d'O. normal, une vision des couleurs non perturbée (test de Farnsworth) et, à la stéréoscopie, un champ visuel normal.

Sur le plan subjectif, le malade a signalé, en avril 68, que 1/2 h. après la prise de l'Ethambutol, il ressentait, pendant environ 2 heures, des troubles de type brûlures oculaires. Ces troubles étaient assez importants pour gêner la lecture.

3) Il y a eu, chez ce malade, un problème d'intolérance digestive (inappétence, perte de poids). Il a d'abord signalé des nausées après la prise de l'Ethionamide. Après l'arrêt de ce produit, on a noté

une mauvaise tolérance au P.A.S. buccal. La perte totale de poids pendant le séjour a été de 15 kgs. Après l'arrêt définitif de la chimiothérapie, le malade, revu en consultation avait repris très vite plusieurs kilogs. Il faut noter aussi que les habitudes alimentaires du malade étant différente des habitudes françaises, il y a eu une mauvaise adaptation au régime sanatorial.

La chimiothérapie peut donc être rendue, en partie, responsable, plutôt que le mauvais état général, des troubles digestifs. Mais il ne semble pas que l'Ethambutol soit en cause.

4) Aucun trouble particulier n'a été noté.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 19 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 7 mois, puis 15 mg/kg/j. Aucun effet secondaire objectif n'a été noté, que l'on puisse imputer à ce produit. Mais, après 16 mois de traitement, la prise d'Ethambutol déclenchait des sensations de brûlures oculaires, gênant considérablement la vision pendant une période de 2 heures.

OBSERVATION N° 11 - Mlle Simone R..., née le 26 oct. 1905.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1937.

Traitement par P.N.O. droit, et diverses chimiothérapies comprenant, en associations diverses :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Kanamycine.

Séjour au Centre Edouard Rist (entrée le 16 mars 66)

Résistance de la souche à l'Isoniazide, la Streptomycine, la Kanamycine et l'Ethionamide (résistance primaire à ce dernier produit chez une malade infirmière de sanatorium).

Avant connaissance de l'antibiogramme, on avait institué un traitement I.V. comprenant : P.A.S., Kanamycine, Ethionamide. Ce traitement avait entraîné des troubles digestifs, que l'arrêt de l'Ethionamide avait diminués.

Puis, après connaissance de l'antibiogramme, on remanie le traitement comme suit, à partir du :

- 9 juin 66 :

Ethambutol : 18 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise,
associé à P.S.A. I.V. et Viomycine I.V.

puis (à partir du 2 mai 67) à P.A.S. buccal

- arrêt de la chimiothérapie en août 67
(interruption de 2 mois : déc. 66 - janv. 67)

Etat au départ - Malade de 61 ans. Etat général moyen.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
l'hémogramme montre une leucopénie (4.800 G.B.)
hypoacousie bilatérale sur toutes les fréquences

Surveillance au cours du traitement :

1) Hémogramme

Persistance de la leucopénie préexistante (entre 3.000 et 4.000 G.B.).

Au début du traitement, on a constaté une élévation du taux des éosinophiles. Ce taux était de 2 % au départ. Il s'est progressivement élevé jusqu'à 11,5 % (taux atteint le 23 janv. 67). Mais ensuite, alors que le traitement est poursuivi, ce taux retombe à 6 % et s'y maintient pendant tout le séjour. Il est donc difficile d'accuser le produit de l'élévation passagère constatée.

2) Surveillance ophtalmologique

Le premier examen pratiqué permet de découvrir un très fort astigmatisme. Après correction, on ne peut obtenir qu'une acuité visuelle de 5/10 pour les 2 yeux.

L'acuité visuelle restera inchangée. Cependant, une erreur de lecture ayant fait croire à une baisse subite de l'acuité, le traitement a été interrompu en déc. 66 pendant 2 mois. Il est repris ensuite, quand l'erreur est découverte.

Le F. d'O restera normal.

Jamais de dyschromatopsie au test de Farnsworth.

La stéréoscopie a toujours moitié un champ visuel absolu et relatif normal.

3) Jamais de troubles digestifs, au contraire du traitement précédent.

Transaminases non perturbées.

4) L'audiogramme, mauvais au départ, est resté stable.

Aucun autre incident secondaire.

Conclusion

Traitement d'Ethambutol étalé sur 13 mois, mais avec une interruption de 2 mois, après 6 mois de traitement. La posologie était de 18 mg/kg/j. Tolérance parfaite du produit.

OBSERVATION N° 12 - Mlle Micheline R..., née le 1er nov. 33.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1947.

Plusieurs poussées évolutives entre 1947 et 1966.

La malade est traitée d'abord par P.N.O. g. entretenu pendant 2 ans., puis par les médicaments suivants, en associations diverses :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Kanamycine, Ethionamide, Trévintix

- Ethambutol (20 mg/kg/j, soit 1,300 g en 1 prise depuis le 20 mai 66, ce qui donnait une concentration sérique de 5 γ /ml, 3 h après la prise).

Il y a eu une mauvaise tolérance digestive à l'Ethionamide et au Trévintix.

Le Trévintix en perfusion a provoqué des chocs.

Séjour au Centre Edouard Rist (du 18 août 66 au 21 avril 67)

Le traitement antérieur à l'entrée, commencé

- le 20 mai 66, est poursuivi, avec modification des doses, à partir

- du 18 août 66: Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise associé à Kanamycine et Pyrazinamide

puis à Pyrazinamide (arrêt de Kanamycine en raison des audiogrammes et de la persistance de vertiges et acouphènes préexistants).

- Ce traitement double est poursuivi jusqu'au 18 juill. 67.

Etat au départ - Malade de 33 ans. Mauvais état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme montrant une leucopénie (2.700 G.B.)

hypoacousie toxique bilatérale (depuis l'administration de Streptomycine)
vertiges et acouphènes

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes : la tendance à la leucopénie persiste. Il n'y a pas de perturbation due à la chimiothérapie.

2) Les examens ophtalmologiques, pratiqués dès avant l'entrée au Centre Edouard Rist, puis ensuite à l'H.I.U.P. et au Centre Rist montreront, tout au long du traitement, une acuité visuelle normale, sans correction, pour les deux yeux, un F. d'O. normal, une absence de dyschromatopsie au test de Farnsworth et des examens stéréoscopiques normaux.

3) Bonne tolérance digestive dans l'ensemble. La malade se plaint de nausées en sept. 66, mais ces incidents sont sans lendemain.

4) Les vertiges et les acouphènes existant à l'entrée au Centre Edouard Rist ont très vite fait arrêter la Kanamycine. Mais ces phénomènes réapparaissent en janv. 67, et devant leur persistance, on fait pratiquer un examen nystagmographique (9 mars 67) montrant une dissymétrie avec hyporéflexivité droite d'origine inconnue. Mais ces phénomènes s'atténuent sur le plan subjectif.

Conclusion

Traitement de 14 mois d'Ethambutol. Posologie : 20 mg/kg/j pendant 2 mois (ce qui donnait une concentration sérique de 5 γ /ml, puis 15 mg/kg/j. Aucun signe de toxicité n'a été noté.

OBSERVATION N° 13 - Mme. Michèle V.L... née le 8 juin 37.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en févr. 66.

Séjour au Centre Edouard Rist - mars à déc. 1966.

Au début du séjour institution d'une chimiothérapie triple : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., I.V. Mauvaise tolérance digestive du P.A.S.

Puis l'antibiogramme de cette malade, docteur en médecine, montre une résistance primaire à l'Isoniazide, la Streptomycine, le P.A.S., l'Ethionamide. En mai 66 on institue un traitement comprenant : Kanamycine, Pyrazinamide, P.A.S. buccal.

On modifie de nouveau le traitement, à partir du

- 12 juill. 66 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,2 g en 1 prise pendant 2 mois

puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise
associé à Kanamycine et Pyrazinamide

puis (à partir de sept. 66) à Pyrazinamide et Viomycine

puis (à partir du 27 nov. 66) à Pyrazinamide

- enfin, (à partir d'oct 67) l'Ethambutol est administré en monothérapie jusqu'au 10 déc. 67.

Etat au départ - Malade de 29 ans. Bon état général

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes : fluctuations indépendantes de la poursuite de la chimiothérapie

2) Surveillance ophtalmologique :

L'acuité visuelle reste bonne.

Le F. d'O est toujours normal.

3) Aucun trouble digestif depuis l'arrêt du P.A.S.

Transaminases sériques normales au départ (S.G.O.T. : 30, S.G.P.T. : 15)

A partir de juillet 66, élévation brusque (autour de 100) s'accroissant jusqu'à 215 pour les S.G.O.T. et 190 pour les S.G.P.T. Après arrêt de la Pyrazinamide, diminution régulière jusqu'à de nouveau, un taux normal (S.G.O.T. : 15, S.G.P.T. : 40), alors que la malade reçoit encore de l'Ethambutol. Ce dernier n'était donc pas responsable de la toxicité hépatique.

4) Ce sont des acouphènes, sans modifications des audiogrammes, qui ont entraîné l'arrêt de la Kanamycine. Puis, ces acouphènes persistant, et les audiogrammes accusant une hypoacousie bilatérale à partir de nov. 66, on arrête la Viomycine. Les acouphènes s'atténuent alors.

Conclusion -

Traitement d'Ethambutol pendant 17 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j. Aucun incident secondaire n' a été noté, chez cette malade présentant par ailleurs divers signes d'intolérance aux autres produits.

OBSERVATION N° 14 - M. Ante V... né le 13.2.35.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1950.

Traité par un P.N.O. g., puis diverses chimiothérapies.

Séjour au Centre Edouard Rist (entrée le 25 nov. 66)

Traitement, au début : Isoniazide - P.A.S., Streptomycine, Ethionamide.

Puis, l'antibiogramme montrant une résistance de la souche à : Isoniazide, P.A.S., Ethionamide, Cyclosérine, Pyrazinamide on modifie le traitement comme suit, à partir du :

- 20 déc. 66 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,300 g en 1 prise pendant 3 mois

puis 15 mg/kg/j,
associé à Ethionamide, Isoxyl, Streptomycine

puis, à partir du 12 févr. 67, à Ethionamide et Streptomycine

- le 26 août 67 arrêt de l'Ethambutol, car la souche est devenue résistante à ce produit.

Etat au départ - Malade de 31 ans. Etat général médiocre

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une formule inflammatoire (9120 G.B.)

hypoacousie bilatérale sur les hautes fréquences

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes ne sont pas perturbés par la chimiothérapie. Au contraire le chiffre des G.B. retombe à la normale.

2) Surveillance ophtalmologique :

Acuité visuelle normale au départ. Non perturbée par le traitement.

Le F. d'O restera normal.

Jamais de dyschromatopsie révélée au test de Farnsworth.

Le champ visuel reste normal.

3) Des troubles dyspeptiques, signalés en avril 67, sont restés sans lendemain, malgré la poursuite du traitement.

4) Pendant le séjour, plusieurs manifestations cutanées. Mais la sérologie était positive. Le malade avait déjà subi des cures de Bismuth + Pénicilline depuis 1961. Une nouvelle cure a été pratiquée au Centre Edouard Rist, parallèlement à la poursuite de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Conclusion : Ethambutol administré pendant 18 mois, à la dose de 25 mg/kg/j en 1 prise, pendant 3 mois, puis de 15 mg/kg/j sans aucun incident.

OBSERVATION N° 15 - Madame Jacqueline Z... née le 25.9.40.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mars 66.

Séjour au Centre Edouard Rist du 13 avril 66 au 11 févr. 67.

Un traitement triple est institué au début : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., I.V.

Ce traitement est bien toléré, mais l'antibiogramme montrant une résistance primaire à l'Isoniazide et à la Streptomycine, on institue alors un traitement comprenant :

Ethionamide, Kanamycine, P.A.S.

Mais très vite, apparition de signes d'intolérance : crises de tachycardie avec dyspnée, puis contractures au niveau du cou et des mains. Ces crises cèdent à l'administration de Ca I.V. Mais on est obligé de cesser l'Ethionamide, et on institue un traitement de :

Pyrazinamide, Kanamycine, P.A.S.

Il apparaît alors un état dépressif, avec anorexie, insomnie. Le taux des transaminases sériques reste normal. Cependant, dès l'arrêt de la Pyrazinamide, cet état disparaît.

On institue alors un nouveau traitement, à partir de :

- nov. 66 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,30 g en 1 prise pendant 2 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise,
 associé à Kanamycine et P.A.S.

puis à Viomycine et P.A.S.

enfin à P.A.S. seul

- Ce traitement sera poursuivi jusqu'à la fin du mois d'août 67.

Etat au départ - Jeune femme de 26 ans, en très bon état général.

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogramme

On note une légère mais régulière ascension du taux des éosinophiles : 2 % avant le traitement, 5 %, puis 7,5 % au cours du traitement. Il n'y a pas eu d'hémogramme pratiqué après cessation du produit.

2) Surveillance ophtalmologique

L'acuité visuelle normale, avec correction par verres, au départ, est restée normale.

Les F. d'O. sont restés normaux.

La vision des couleurs aux test de Farnsworth est restée normale.

L'examen stéréoscopique n'a jamais montré d'anomalies du champ visuel.

3) Les troubles digestifs provoqués par les traitements précédents ont cessé.

Aucune toxicité hépatique n'a été notée.

4) En févr. 67, petit épisode dépressif, avec sensation de malaise, contractures et phénomènes spasmophiliques.

L'administration de Calcibromate a mis fin à ces phénomènes et la chimiothérapie antituberculeuse a été poursuivie.

Conclusion

Tuberculose bénigne mais posant des problèmes de traitement :

- d'une part à cause de résistances primaires de la souche
- d'autre part à cause de phénomènes d'intolérance à plusieurs médicaments

L'Ethambutol a été administré pendant 10 mois , à la dose de 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j. Pendant ce traitement on a constaté une hausse régulière du taux des éosinophiles sanguins.

OBSERVATION N° 16 - Mme Jane B..., née le 8.1.26.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1951.

Traitée par Streptomycine et P.A.S.

Déc. 1966 : aggravation radiologique avec bacilloscopie positive.

Séjour au Centre Edouard Rist du 9 mars au 21 juin 67.

Sensibilité normale de la souche à tous les médicaments.

Cependant, en raison de la médiocrité des audiogrammes, on écarte d'emblée du traitement la Streptomycine et la Kanamycine.

On institue le traitement suivant, à partir du :

- 10 mars 67 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,400 g en 1 prise pendant 2 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise
 associé à Isoniazide + P.A.S.

- Ce traitement triple est poursuivi jusqu'au 21 juin 68.

Etat au départ - Malade de 41 ans. Etat général moyen

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal
 hypoacousie bilatérale

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Surveillance ophtalmologique

L'acuité visuelle, de 10/10 au départ, tombera à 9/10 pour l'O.G. et 8/10 pour l'oeil droit en avril 67. Mais elle sera de nouveau à 10/10 en juin 67. Il faut noter que l'examen d'avril a été pratiqué au cours d'une période de fatigue et de troubles digestifs qui avaient fait interrompre le traitement pendant quelques jours. Lors de l'examen suivant, le traitement avait pu être repris mais la dose d'Ethambutol était diminuée.

Par ailleurs, le test de Farnsworth n'a jamais décelé de dyschromatopsie.

L'examen stéréoscopique a toujours été normal.

3) En avril 67, phénomènes d'intolérance nets, à prédominance digestive (nausées, brûlures gastriques, foie douloureux, langue saburrale), avec, en même temps, fatigue générale et somnolence. Nous avons vu, au paragraphe (2) que l'on a noté à cette période une légère baisse de l'acuité visuelle.

On a alors interrompu le traitement pendant quelques jours. Mais, à la reprise de celui-ci, ces phénomènes n'ont pas reparu, ce qui semble le mettre hors de cause.

Transaminases sériques normales (S.G.O.T. toujours autour de 10, S.G.P.T. autour de : 17).

4) Au début du traitement, sensation de fatigue générale, déchaincée par les perfusions de P.A.S. Mais l'adaptation au produit se fait très vite.

Conclusion

Traitement de 3 mois d'Ethambutol, 2 mois à la dose de 25 mg/kg/j puis 15 mg/kg/j sans phénomène d'intolérance.

OBSERVATION N° 17 - M. Alain C... né le 3.6.39.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en nov. 67.

Séjour au Centre Edouard Rist du 4 déc. 67 au 23 mars 68.

Bacilloscopie toujours négative

Cependant, on craint l'éventualité d'une résistance primaire, par contamination probablement hospitalière, chez ce malade Interne des Hôpitaux. On institue donc, dès le début, un traitement quadruple : Isoniazide, Streptomycine, Trévintix, P.A.S., I.V.

Au 4ème jour du traitement, le malade faisant une réaction thermique probablement due au P.A.S. I.V., celui-ci est remplacé par du P.A.S. buccal. En février 68, à cause d'une mauvaise tolérance digestive, on repasse au P.A.S. I.V.

- Le 10 février 68, apparition d'un état dépressif qui fait arrêter le Trévintix et diminuer les doses d'Isoniazide. Le nouveau traitement institué comporte :

Ethambutol : 25 mg/kg/j soit 1,70 g en 1 prise pendant 1 mois
 puis 15 mg/kg/j soit 1 g en 1 prise
 associé à Isoniazide - P.A.S.

- Ce traitement est poursuivi jusqu'au 18 juin 68.

Etat au départ : Jeune homme de 28 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

L'hémogramme montre une légère inversion de la formule blanche (44,5 % de polynucléaires, 55,5 % de mononucléaires).

Surveillance au cours du traitement :

1) Hémogramme :

La petite inversion de la formule sanguine, préexistante au traitement, persiste. Mais la chimiothérapie n'amène aucune perturbation.

2) Surveillance ophtalmologique :

Acuité visuelle normale, non perturbée par le traitement.

Jamais de dyschromatopsie.

Champ visuel toujours normal.

3) Aucun trouble digestif n'est signalé après l'arrêt du P.A.S. buccal.

Transaminases sériques non augmentées (S.G.O.T. toujours=5, S.G.P.T. toujours=5).

4) Après l'arrêt du Trévintix l'état dépressif a disparu. Mais il persistera toujours une fragilité nerveuse et des troubles du sommeil. L'Ethambutol n'est certes pas en cause.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 4 mois, 25 mg/kg/j pendant 1 mois, puis 15 mg/kg/j. Aucun incident secondaire ne peut être imputé à ce produit.

OBSERVATION N° 18 - Madame Claude E.B. (née le 16 sept. 1915).

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1941.

Traitements médico-chirurgicaux multiples

Les traitements antibiotiques ont été dans l'ensemble mal tolérés chez cette malade au terrain allergique reconnu depuis l'enfance (ex. un eczéma suintant provoqué par la Streptomycine).

On note aussi une hépatite ictérique après Ethionamide.

Séjour au Centre Edouard Rist du 9 oct. 67 au 27 juill. 68.

Souche bactérienne résistante à Isoniazide et Viomycine.

Traitement médical difficile au départ, compte tenu des nombreuses intolérances. On institue le traitement suivant, à partir du :
- 9 nov. 67 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1 g/j en 1 prise pendant 3 mois
puis 15 mg/kg/j, soit 0,700 g en 1 prise
associé à : P.A.S., jusqu'au 15 mars 68 (arrêt pour intolérance digestive)

et à Cyclosérine jusqu'en févr. 68 (arrêt pour troubles nerveux : contractures musculaires qui disparaissent après cessation du produit).

puis à partir de mars 68 à la Rifampycine.

- Le traitement est poursuivi jusqu'à fin janvier 69.

Etat au départ : malade de 42 ans. Etat général moyen.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal

audiogramme normal (malgré des traitements antérieurs à Streptomycine, Kanamycine).

terrain allergique à manifestations diverses depuis l'enfance (rhume des foins, manifestations cutanées).

Surveillance au cours du traitement

1) Les hémogrammes ne sont pas perturbés.

2) Surveillance oculaire : acuité visuelle, F. d'O., vision des couleurs et examens stéréoscopiques non perturbés.

3) Troubles digestifs :

En févr. 68, douleurs épigastriques et diarrhées. On interrompt alors la chimiothérapie, puis on la reprend sans le P.A.S. Ces troubles disparaissent alors.

En mars 68, douleurs épigastriques distinctes des douleurs digestives habituelles, sans nausées ni vomissements, contemporaines de l'établissement du traitement double Rifampycine, Ethambutol. Ces phénomènes s'atténuent d'eux-mêmes malgré la poursuite du traitement. Il subsistera quelques douleurs épigastriques fugaces. Après arrêt définitif du traitement, l'état digestif s'améliore.

4) Troubles divers :

a) Plusieurs manifestations cutanées :

- . en févr. 68, poussée de dyshidrose des mains due à l'un des 3 médicaments employés alors (Ethambutol, P.A.S., Cyclo-sérine)
- . en mai 68, dermite lichénifiée de la jambe droite
- . en déc. 68, importants troubles cutanés au niveau des bras et des jambes.

Le traitement antituberculeux devant être poursuivi de façon impérative, on a pallié à ses manifestations par des traitements locaux.

b) douleurs névralgiques sous-claviculaires gauches en février 68 (toute cause cardiaque est alors éliminée).

c) crises migraineuses rebelles en juill. 68, cédant à l'interruption de la chimiothérapie pendant quelques jours.

d) à partir d'oct. 68, crampes musculaires (surtout au niveau des poignets) et sensation de sécheresse de la bouche

e) périodes passagères de dépression, alternant avec des périodes de bon état général

Conclusion

Malade à terrain allergique, ne tolérant pas un grand nombre de médicaments. Le traitement d'Ethambutol, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 3 mois, puis 15 mg/kg/j pendant 1 an, a pu être poursuivi

pendant tout le temps nécessaire. Cependant, il y a eu, pendant ce traitement, un état digestif médiocre et diverses manifestations allergiques. Il est difficile d'attribuer à l'Ethambutol la part de responsabilité qui pouvait lui revenir dans ces troubles.

OBSERVATION N° 19 - Mlle. Yvette F... née le 9.4.38.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mai 66.

Traitement en hôpital puis en sanatorium, avec,diversement associés : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide.

Au sanatorium de Chantoiseau (Briançon), est entrepris le traitement suivant :

- le 24 janv. 67 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,3 g en 1 prise pendant 6 semaines
 puis 15 mg/kg/j, soit 1 g/j
 associé à Cyclosérine, Isoniazide, Viomycine.

La concentration sérique d'Ethambutol, 3 heures après la prise d'une dose de 25 mg/kg/j était de 5,8 γ /ml.

Séjour au Centre Edouard Rist : 4 sept. 67 au 3 août 68.

- On poursuit le même traitement : Ethambutol 15 mg/kg/j, associé à Cyclosérine, Isoniazide, Viomycine, jusqu'au 28 sept. 68.

Etat au départ - Femme de 29 ans. Assez bon état général.

pas de diabète

pas de tare rénale ni hépatique

hémogramme normal

antécédents d'ulcère gastrique, guéri radiologiquement mais

persistance de quelques gastralgies

grossesse de 3 mois à l'entrée au Centre Rist.

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés par la chimiothérapie

2) Jamais de perturbation oculaire

3) Troubles digestifs (brûlures, pyrosis), améliorés par un traitement bismuthé. Ils cesseront totalement après l'accouchement. Ils étaient donc normaux, compte tenu de la grossesse.

Aucun signe de toxicité hépatique n'est noté.

4) Il est intéressant de noter que la grossesse a débuté alors que la malade recevait de l'Ethambutol depuis 5 mois. Elle a reçu ce médicament pendant le reste de la grossesse. Or elle va mettre au monde un enfant normal, et bien portant en février 68.

Conclusion

Traitement de 20 mois d'Ethambutol, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 6 semaines (concentration sérique, 3 h. après la prise : 5,8 μ g/ml) puis 15 mg/kg/j.

Aucun incident secondaire.

En particulier l'administration du produit a été tout à fait compatible avec la grossesse de la malade. Et il n'y a pas eu d'effet tératogène.

OBSERVATION N° 20 - Mlle. Marie-Louise F... née le 30.3.47.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en nov. 67.

Séjour au Centre Edouard Rist : 12 déc. 67 au 2 sept. 68.

Sensibilité normale de la souche.

On institue d'abord un traitement comprenant :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide

Mais au bout d'un mois, apparition d'une leuconeutropénie (alors que la réaction de Paul et Bunnell est négative) avec réaction thermique. On arrête alors tout traitement pendant quelques jours, puis on le reprend, avec seulement : Isoniazide et Streptomycine. Il va persister une certaine leuconeutropénie, mais plus modérée.

En avril 68, apparition de vertiges obligeant à l'arrêt de la Streptomycine. On modifie alors le traitement comme suit, à partir du :

- 26 avr. 68 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise,
associé à l'Isoniazide.

- jusqu'à la fin du mois d'oct. 68.

Etat au départ - Jeunes fille de 20 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme, normal avant traitement, accuse une leuconéutropénie en févr. 68. Ceci s'atténue un peu, mais, au moment où l'on institue le traitement comprenant de l'Ethambutol, il n'y a encore que 4.320 G.B., dont 48,5 % de polynucléaires et 38,5 % de polynucléaires neutrophiles.

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés par cette nouvelle chimiothérapie. La leuconéutropénie persiste, mais sans aggravation.

2) La surveillance ophtalmologique ne montre aucune toxicité du traitement.

3) Aucune intolérance digestive.

Pas de signe de toxicité hépatique.

4) En juin 68, le traitement a dû être interrompu pour de vives céphalées. Il n'y a pas eu de rechute à la reprise du traitement.

Mais nouvelles céphalées en oct. 68. On arrête alors l'Ethambutol et le traitement est poursuivi par Isoniazide seule.

Les céphalées ont cessé après l'arrêt de l'Ethambutol.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 6 mois, à la dose de 15 mg par kg et par j. Ce médicament a provoqué des céphalées à partir du 2ème mois de traitement. Cet incident secondaire a entraîné l'arrêt du produit au bout de 6 mois.

OBSERVATION N° 21 - M. Roger G... né le 12 oct. 1914.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en nov. 67.

Séjour au Centre Edouard Rist du 11 déc. 67 au 30 avril 68.

- . Sensibilité normale de la souche à la chimiothérapie.
- . Institution d'un traitement triple : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.
- . En février 68, arrêt de la Streptomycine en raison des audiotogrammes. Elle est remplacée par le Trévintix.

Le Trévintix est bien toléré pendant 1 mois. Mais ensuite, l'apparition de troubles digestifs, avec perte de poids, justifient l'arrêt du produit.

On remanie alors le traitement comme suit, à partir du :

- 1er avril 68 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 1,100 g en 1 prise
associé à Isoniazide et P.A.S. buccal

- Ce traitement est poursuivi jusqu'en juin 68.

Etat au départ : malade de 53 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal, si ce n'est un taux d'éosinophiles un peu élevé (5 %)

hypoacousie bilatérale préexistant au traitement, légèrement aggravée par la Streptomycine.

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogrammes non perturbés par la chimiothérapie. Taux d'éosinophiles légèrement élevé (entre 5 et 7 %). Mais ceci existait avant le traitement.

2) Aucun trouble de la vision n'a été noté.

3) Après l'arrêt du Trévintix, il n'y a plus eu de trouble digestif. On assiste alors à une reprise de poids.

Taux des transaminases constant (S.G.O.T. entre 15 et 30, S.G.P.T. : 43).

4) Aucun incident particulier.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 3 mois, à raison de 15 mg/kg/j, sans aucun incident secondaire.

OBSERVATION N° 22 - M. Gilbert H... né le 3.4.22.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1939.

P.N.O. entretenu de 1940 à 1951.

De 1953 à 1967, divers traitements médico-chirurgicaux, comprenant, en associations diverses :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Kanamycine, Ethionamide

Séjour au Centre Edouard Rist du 29 juill. 67 au 6 juill. 68

Résistance totale de la souche à l'Isoniazide.

On institue le traitement suivant, à partir du :

- 5 août 67 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,300 g en 1 prise pendant 3 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g
 associé à : Streptomycine et P.A.S.

puis (à partir du 16 nov. 67) au P.A.S. buccal

enfin (à partir du 6 juill. 68) en monothérapie

- arrêt du produit en nov. 68

Par ailleurs pneumonectomie droite en nov. 67.

Etat au départ - Malade de 45 ans. Etat général médiocre.

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal
 hypoacousie bilatérale
 état dépressif à l'entrée

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) La surveillance ophtalmologique montrera toujours une acuité visuelle satisfaisante (ODG = 9/10 de loin sans correction, et 1,5 de près). On ne décelera jamais de dyschromatopsie. Le champ visuel restera normal.

3) Troubles dyspeptiques avec perte d'appétit notés en oct. 67. Mais après consultation du gastro-entérologue, le malade reçoit un traitement approprié et ces troubles s'atténuent malgré la poursuite de la chimiothérapie.

Taux des transaminases non perturbé (S.G.O.T. toujours ≤ 50 et S.G.P.T. toujours ≤ 20).

4) En mars 68, le traitement comprenant Ethambutol et P.A.S., épisode fébrile avec écoulement nasal et crises d'éternuement, d'allergie allergique. Amélioration par un traitement antihistaminique, ce qui permet de reprendre la chimiothérapie après une courte interruption, en poursuivant en même temps le traitement antihistaminique.

Par ailleurs, l'état dépressif, noté à l'arrivée, s'est amélioré.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 16 mois, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 3 mois, puis 15 mg/kg.j.

Au bout de 8 mois de traitement, manifestations allergiques, pouvant être imputées soit au P.A.S., soit à l'Ethambutol. Ces manifestations n'ont pas obligé à arrêter le produit.

OBSERVATION N° 23 - M. Raymond L... né le 12.5.1916.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1952.

Traitement par cures d'Isoniazide, de 1952 à 1964.

En août 1967, aggravation des lésions.

Séjour au Centre Edouard Rist du 25 sept. 67 au 31 mai 68.

Début de traitement triple : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. Mais l'antibiogramme montre une résistance totale à l'Isoniazide, basse à l'Ethionamide. On modifie alors le traitement à partir du :

- 27 oct. 67, avec :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,200 g en 1 prise pendant 2 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g pendant 17 mois
 associé à Cyclosérine et P.A.S.
 puis (devant la lenteur des résultats obtenus) à Rifampycine,
 Streptomycine, P.A.S.
 enfin à Rifampycine et P.A.S.

- jusqu'au 31 mai 69.

Etat au départ - malade de 52 ans, en bon état général

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme montrant une légère hyperleucocytose
 hypoacousie bilatérale
 rhumatisme chronique dégénératif (ce qui explique la vitesse de sédimentation toujours élevée)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés
au contraire l'hyperleucocytose se corrige progressivement

2) Surveillance ophtalmologique

L'acuité visuelle, de loin, est normale avec correction par verres. Par contre, il existe une presbytie, normale chez ce malade de 52 ans.

Le test de Farnsworth montre, dès le début, des erreurs au niveau du violet.

L'examen stéréoscopique est normal.

Pas de lésion des F. d'O.

Segments antérieurs normaux.

Au cours du traitement, ces examens ont toujours donné des résultats identiques.

3) Aucun trouble digestif n'a été signalé par le malade.

4) Aucun incident particulier pendant le traitement.

Conclusion

Traitement d'Ethambutol pendant 19 mois, 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j.

Tolérance parfaite dans tous les domaines.

OBSERVATION N° 24 - M. Roger l'H... né le 11.11.1921.

En 1945, diagnostic d'un mal de Pott et d'une tuberculose pulmonaire.

P.N.O. bilatéral entretenu pendant 5 ans.

1952 : Epanchement pleural. Traitement par ponctions et perfusions d'A.C.T.H.

1957 : Diagnostic de tuberculose rénale droite
néphrectomie

Streptomycine et Isoniazide pendant 3 mois

1964 à 1967 : plusieurs épisodes justifiant des interventions chirurgicales et divers traitements médicaux. Médicaments reçus, en associations diverses : Isoniazide, Streptomycine, Kanamycine,

P.A.S., Ethionamide, Pyrazinamide, Cyclosérine (cette dernière a dû être arrêtée pour convulsions sans perte de connaissance).

Séjour au Centre Edouard Rist : 17 juill. 67 au 15 oct. 68

On continue d'abord le traitement en cours (Isoniazide et Pyrazinamide). Mais l'antibiogramme montre une résistance totale à l'Isoniazide et à l'Ethionamide. On institue alors le traitement suivant :

- le 21 sept. 67 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,100 g en 1 prise pendant 6 semaines
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,700 g
 associé à Streptomycine pendant 6 semaines (arrêt en raison des audiogrammes)
 à P.A.S. I.V. puis buccal
 puis à Rifampycine à partir de février 68
 (Cortancyl ajouté au traitement depuis février 68).

- arrêt du traitement le 15 oct. 68.

Etat au départ - Malade de 43 ans. Mauvais état général.

pas de diabète
 pas de tare hépatique
 néphrectomie droite en 1956. Mais à l'entrée il n'y a pas d'albuminurie. L'urée sanguine est autour de 0,40 g/l. Le compte d'Addis montre une augmentation des hématies et des leucocytes/mn. Une urographie intra-veineuse montre que le rein gauche est normal, qu'il n'existe pas d'anomalies des voies excrétrices ni de la vessie.

Le fonctionnement rénal est donc satisfaisant.

hypoacousie bilatérale
 hémogramme normal

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Aucune perturbation de la vision

Les F. d'O. sont et restent normaux.

Champ visuel et vision des couleurs restent normaux.

3) Troubles digestifs fréquents : anorexie, vomissements, constipation. Ils sont explicables chez ce malade en très mauvais état général.

Taux des transaminases sériques non perturbés :

S.G.O.T. toujours $\leq$ 25

S.G.P.T. toujours $\leq$ 18

4) Au début du traitement (21 sept. 67) le malade devient plus nerveux. Il existe des malaises et une insomnie. On devra administrer des tranquillisants pendant tout le séjour (sans efficacité).

Il survient également divers troubles de l'équilibre qui ne cesseront jamais. Mais il existe d'importantes lésions osseuses cervicales ("syndrome de l'artère cervicale"). Il existe d'ailleurs d'autres troubles neurologiques décelés à l'examen (ex clonus du pied etc...). Les divers traitements apportés n'entraînent pas d'amélioration. Mais la chimiothérapie antituberculeuse n'est certainement pas en cause.

- 30 oct. 1968, décès du malade (insuffisance cardio-vasculaire).

Conclusion

Traitement d'Ethambutol pendant 13 mois, 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j. On a observé de très nombreux et très divers troubles au cours du traitement. Mais on peut les imputer au très mauvais état général du malade plutôt qu'à la chimiothérapie.

OBSERVATION N° 25 - M. Bernard M... (né le 4.9.1949)

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en juill. 1966.

Traitée par Isoniazide, P.A.S., Streptomycine.

En juill. 67, aggravation radiologique. Nouveau traitement : Trévintix, Isoxyl, Isoniazide.

Séjour au Centre Edouard Rist du 4 oct. 67 au 20 juill. 68

Traitement initial : Trévintix, Kanamycine, P.A.S.

L'antibiogramme montre une résistance à Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. et Pyrazinamide (résistance primaire). On modifie alors le traitement à partir du :

- 21 nov. 67, avec :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,700 g en 1 prise pendant 6
maines

puis 15 mg/kg/j, soit 1,100 g en 1 prise
associé à Kanamycine jusqu'au 10 janv. 68
puis à Viomycine jusqu'au 25 mars 68
enfin à Trévintix

- Traitement arrêté le 20 juill. 68

Etat au départ - Garçon de 18 ans. Assez bon état général.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
l'hémogramme montre une légère leucopénie (4.500 G.B.)
l'audiogramme montre, à droite, un scotome sur la fréquence
4.000

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogrammes non perturbés. Au contraire, à partir d'avril 68, correction spontanée de la leucopénie initiale.

2) Les examens ophtalmologiques montrent tous :

une acuité visuelle : 0,9 pour l'oeil droit
0,5 pour l'oeil gauche (0,9 avec correction)
une vision des couleurs normale
un champ visuel normal
un F. d'O. normal

La chimiothérapie n'a apporté aucune perturbation.

3) Tolérance digestive parfaite.

Taux des transaminases sérique non perturbé :

S.G.O.T. autour de 30
S.G.P.T. autour de 20

4) Aucun incident particulier n'a été noté pendant le traitement.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 8 mois 1/2, 25 mg/kg/j, pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j. Tolérance parfaite.

OBSERVATION N° 26 - M. Gilbert M.T... né le 30.9.22

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1946.

P.N.O. entretenu de 1946 à 1948.

puis divers traitements médico-chirurgicaux
(il y a eu un premier séjour au Centre Edouard Rist en 1962).

- 2ème séjour au Centre Edouard Rist du 6 févr. 67 au 2 nov. 68.

Résistance de la souche à :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide

Plusieurs interventions chirurgicales pendant le séjour.

Au point de vue chimiothérapique, mise en route d'un traitement :

- le 10 avril 1967, avec :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise,
associé à Viomycine et Pyrazinamide
puis (à partir du 30 mars 68) à Pyrazinamide

- arrêt du traitement le 30 sept. 68

Etat au départ : malade de 45 ans. Etat général médiocre.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal

hypacousie gauche sur la fréquence 8.000

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Surveillance ophtalmologique :

au départ : acuité visuelle : 1/10 pour les 2 yeux (5/10 avec correction)
acuité normale de près

F. d'O. normal

Pas de dyschromatopsie

Examen stéréoscopique normal.

Il n'y a jamais eu de modification constatée lors des différents examens répétés au cours du traitement.

3) Tolérance digestive parfaite

Taux des transaminases non perturbé : S.G.O.T. autour de 35
S.G.P.T. autour de 30

4) Aucun incident spécial n'est signalé pendant le traitement.

Conclusion

Traitement de 17 mois d'Ethambutol, à la dose de 15 mg/kg/j, sans aucun incident secondaire.

OBSERVATION N° 27 - M. Patrice V..., né le 1.7.48

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en janv. 67.

Le malade reçoit, à l'hôpital, un traitement triple :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Séjour au Centre Edouard Rist du 30 janv. au 14 déc. 67

Le traitement précédent est d'abord poursuivi, mais plusieurs réactions fébriles d'intolérance se produisent, et on institue, le 19 févr. 67, un nouveau traitement avec : Isoniazide, Trévintix, Kanamycine.

L'antibiogramme montre une résistance primaire basse à l'Isoniazide et à la Streptomycine.

On arrête alors l'Isoniazide et la Kanamycine. On désensibilise progressivement le malade au P.A.S., sous couverture de Cortancyl.

Le nouveau traitement, institué le :

- 19 mai 1967, comporte :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,200 g en 1 prise pendant 2 mois
puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise
associé à P.A.S. (buccal puis I.V. pour intolérance digestive) et à Ethionamide

- ce traitement triple est poursuivi jusqu'en mars 68.

Etat au départ - Garçon de 19 ans

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

l'audiogramme montre un scotome bilatéral sur les fréquences 2.000

Surveillance au cours du traitement

- 1) Hémogrammes non perturbés
- 2) Surveillance ophtalmologique

Il existe, au départ, une amblyopie strabique congénitale de l'oeil droit. Mais l'acuité visuelle, avec correction, est de 10/10 pour les 2 yeux.

Les F. d'O. sont normaux (si ce n'est une certaine tortuosité des vaisseaux, plus marquée à gauche).

Le test de Farnsworth est effectué convenablement.

L'examen stéréoscopique est normal.

Tous les examens pratiqués par la suite donneront des résultats identiques.

- 3) Tolérance digestive :

Légère anoréxie au début du traitement, provoquée par l'Ethionamide. Mais ceci est passager.

En sept. 67, on doit abandonner le P.A.S. buccal pour des troubles digestifs. On le remplace par du P.A.S. I.V.

Le taux des transaminases sériques est resté ce qu'il était au départ :

S.G.O.T. : autour de 20
S.G.P.T. : autour de 15

- 4) En sept. 67, période de nervosité et de dépression due à l'Ethionamide.

Les audiogrammes, témoignant d'un scotome bilatéral à la fréquence 2.000, sont restés stables.

Conclusion :

Traitement de 9 mois d'Ethambutol : 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j. Aucun incident secondaire. En particulier aucun accident oculaire chez ce malade qui présentait une tare visuelle.

OBSERVATION N° 28 - Mlle. Michèle A... née le 31.3.43

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mai 68.

Séjour au Centre Edouard Rist du 18 juin au 16 déc. 68.

Toutes les recherches de bacilles s'avèrent négatives.

Début de traitement par : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Mais, fin juill. 68, arrêt du traitement pour intolérance au P.A.S. On institue alors le traitement suivant, à partir du :

- 20 août 68 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise
associé à l'Isoniazide

← Cette chimiothérapie double et poursuivie jusqu'au 16 déc. 68.

Etat au départ - Jeune fille de 25 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme : légère leucopénie (autour de 4.000 G.B.) avec
neutropénie

Surveillance au cours du traitement :

1) Hémogrammes non perturbés

2) Aucun trouble de la vision n'est signalé

3) Pas de troubles du transit

Pas de signes de toxicité hépatique : le taux des transaminases
sériques demeure stable : S.G.O.T. toujours $\leq$ 21.
S.G.P.T. toujours $\leq$ 10.

4) En nov. 68, la malade signale l'apparition des troubles suivants : picotements oculaires, larmoiement. Mais ces troubles sont passagers malgré la poursuite du traitement.

Conclusion

Traitement de 3 mois d'Ethambutol, à la dose de 15 mg/kg/j, avec une tolérance parfaite.

OBSERVATION N° 29 - Mlle. Hadiara A..., née le 6 mai 49.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en février 68.

Traitement, d'abord, en sanatorium en Allemagne, avec :

Isoniazide, Streptomycine

- puis : du 15 mars au 30 juin 68

Ethambutol

associé à Isoniazide et Streptomycine

Au début de ce traitement, l'apparition de céphalées doit faire interrompre l'Ethambutol pendant 5 jours. Puis il est repris sans incident.

Les examens oculaires restent normaux.

- En juill. 68, la malade, rentrée à Paris, poursuit son traitement avec :

Isoniazide, Streptomycine, Ethionamide.

Séjour au Centre Edouard Rist du 29 juill. 68 au 15 mars 69

Toutes les recherches de B.K. sont négatives.

On reprend le traitement à partir du :

- 9 août 68, avec :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise
associé à l'Isoniazide

- arrêt de l'Ethambutol le 10 mars 69.

Etat au départ - Jeune fille de 19 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hypoacousie bilatérale

l'hémogramme montre une leuconeutropénie (4.000 à 6.000 G.B., avec 40 à 45 % de polynucléaires neutrophiles).

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogrammes non perturbés. Persistance de la leuconeutropénie

2) L'acuité visuelle est normale au départ, et le restera.
On n'a jamais décelé de dyschromatopsie au test de Farnsworth. L'examen stéréoscopique reste normal.

3) Bonne tolérance digestive

Taux des transaminases sériques non perturbé :

S.G.O.T. : toujours autour de 30,

S.G.P.T. : toujours autour de 10.

4) Aucun incident particulier n'est signalé. Les céphalées survenues en Allemagne au tout début du traitement n'ont jamais réapparu.

Conclusion

Ethambutol, à la dose de 15 mg/kg/j, administré pendant 1 mois, puis après une interruption d'un mois, pendant 7 autres mois. Des céphalées passagères, provoquées par ce produit au début du traitement, ont cédé définitivement après une interruption de l'Ethambutol pendant quelques jours.

OBSERVATION N° 30 - M. José A... né le 20.9.46

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en nov. 68.

Début de traitement triple, à l'hôpital de Versailles, le 18 nov., avec : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Séjour au Centre Edouard Rist du 25 nov. 68 au 5 mars 69

Sensibilité totale de la souche à tous les antibiotiques.

On reprend d'abord le traitement antérieur.

Mais, le 9 janv. 69, réaction thermique, avec éruption prurigineuse, justifiant l'arrêt du traitement. Lorsqu'on reprend l'Isoniazide, la tolérance est bonne, mais l'essai de reprise de Streptomycine fait réapparaître immédiatement ces incidents.

On institue alors le traitement suivant, à partir du :

- 1er févr. 69 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,700 g en 1 prise

associé à Isoniazide et Rifampyrine

- arrêt de l'Ethambutol le 27 févr. 69.

Etat au départ - Jeune homme de 23 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une leucopénie (4.000 G.B.)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Il existe une amblyopie avec port de verres correcteurs, au départ.

Pas d'aggravation de cette amblyopie.

Aucun trouble visuel n'est signalé.

3) Bonne tolérance digestive.

Taux des transaminases très légèrement élevé au départ, mais reste stable : S.G.O.T. autour de 55, S.G.P.T. autour de 65.

4) Aucun incident particulier n'est noté.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 4 semaines, à la dose de 25 mg/kg/j. Aucun incident secondaire chez ce malade qui avait présenté une intolérance à la Streptomycine.

OBSERVATION N° 31 - Mlle. Laure A... née le 10.8.48

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en janv. 67.

Traitée pendant 9 mois par : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Séjour au Centre Edouard Rist du 8 févr. 68 au 15 mars 69.

Traitement institué à partir du :

- 21 février 68 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise

associé à Kanamycine et P.A.S.

- arrêt de ce traitement le 9 avr. 68.

Etat au départ - Jeune fille de 20 ans. Assez bon état général.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance pendant le traitement

1) Une leucopénie s'amorce pendant le traitement, mais cette tendance s'accroît après arrêt de l'Ethambutol et poursuite d'un autre traitement antituberculeux.

2) L'examen visuel au départ (20 févr. 68) montrait une acuité visuelle normale pour les 2 yeux, une absence de dyschromatopsie, et un examen stéréoscopique normal.

Au début d'avril 68, la malade se plaint de "mouches volantes". On arrête l'Ethambutol, d'autant plus volontiers que la souche bacillaire que l'on avait cru polymédicamenteuse (en raison du manque d'efficacité du traitement antérieur) venait de s'avérer sensible à tous les antituberculeux.

Mais un examen oculaire approfondi, pratiqué le 25 avril 68 à l'H.I.U.P., ne montre aucune anomalie. Outre les éléments précédemment examinés au Centre Edouard Rist, on trouve un F. d'O. et des segments antérieurs normaux.

3) Il existe une anorexie, qui se prolongera plus ou moins pendant tout le séjour, même après arrêt de l'Ethambutol.

Aucun signe de toxicité hépatique.

4) Aucun incident particulier.

Conclusion

Court traitement de 6 semaines d'Ethambutol, à la dose de 25 mg/kg/j. Si la malade a signalé quelques troubles oculaires subjectifs à la fin du traitement, aucun signe objectif de toxicité oculaire n'a été noté. On a cependant arrêté la prise d'Ethambutol, mais uniquement parce que la poursuite de ce traitement n'était pas impérative.

OBSERVATION N° 32 - Mlle. Christiane B... (12.3.46)

. 1965 - Virage de cuti-réaction. Traitement d'Isoniazide pendant 3 mois, qui provoquait des troubles de la mémoire.

. févr. 66 diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Séjour au Centre Edouard Rist du 1er avril au 18 oct. 68.

Traitement d'abord institué :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Mais une résistance étant découverte pour l'Isoniazide, chez la souche bacillaire du contaminateur probable, on modifie la chimiothérapie :

- le 16 avril 68, avec :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,250 g en 1 prise pendant 2 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,750 g
 associé à Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.
 puis à Isoniazide, P.A.S. (Streptomycine arrêtée pour vertiges)
 puis à Isoniazide seul (P.A.S. arrêté pour intolérance digestive)

- Arrêt probable de ce traitement double le 18 oct. 68 (date de la sortie de la malade).

Etat au départ - Jeune fille de 22 ans. Bon état général.

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme montrant une légère leucopénie (5.000 G.B.)
 et une éosinophilie à 10,5 %.

Surveillance au cours du traitement

1) Persistance de la leucopénie.

Par contre le taux des éosinophiles retombe à 4 % et s'y maintient, au bout du 2ème mois du traitement.

2) Tous les examens ophtalmologiques, pratiqués au Centre Edouard Rist, et à l'H.I.U.P., montrent toujours une acuité visuelle normale, de loin et de près, une vision des couleurs normale, un examen stéréoscopique normal, un F. d'O. normal et des segments antérieurs normaux.

En août 1968, la malade s'est plainte d'une baisse subjective de la vision, mais les examens pratiqués par la suite n'ont pas révélé de baisse d'acuité visuelle.

3) Troubles digestifs, apparus en août 68. Ces troubles disparaissent complètement après l'arrêt du P.A.S. (début oct. 68), malgré la poursuite de l'Ethambutol.

Le taux des transaminases restera inférieur à 40 pour les S.G.O.T et à 5 pour les S.G.P.T.

4) En mai 1968, apparition de vertiges, accompagnés de troubles subjectifs de la vision. Ces manifestations disparaissent après arrêt de la Streptomycine, malgré la poursuite de l'Ethambutol.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 6 mois, 2 mois à la dose de 25 mg/kg/j, puis 15 mg/kg/j. Tous les incidents secondaires notés pendant le traitement ont pu être attribués aux médicaments associés, car ils ont cessé dès l'arrêt de ces médicaments, malgré la poursuite de la prise d'Ethambutol.

Il a été signalé une sensation de baisse de la vision, mais les examens n'ont jamais objectivé de toxicité oculaire.

OBSERVATION N° 33 - Mlle. Annie D... née le 8.11.47

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en juin 68.

Séjour au Centre Edouard Rist du 1er juill. 68 au 18 janv. 69

- Le 12 juillet 68, début du traitement suivant :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,360 g en 1 prise pendant 6 semaines
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,850 g en 1 prise
 associé à Isoniazide et P.A.S.

- Traitement poursuivi jusqu'au départ de la malade, le 18 janv. 69.

Etat au départ - Jeune fille de 21 ans. Bon état général.

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal
 quelques épisodes vertigineux depuis nov. 67, dont la cause n'a pu être élucidée, mais qui ont fait éliminer d'emblée la Streptomycine et la Kanamycine.

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Depuis l'âge de 13 ans, existence d'une myopie, parfaitement corrigée par des verres correcteurs. Acuité visuelle, vision des couleurs, champ visuel, F. d'O. et segments antérieurs sont normaux.

Les examens pratiqués régulièrement au cours du traitement, ne montreront aucune modification.

En déc. 68, la malade signale une impression de baisse de vision. Mais l'examen ophtalmologique pratiqué peu après n'objective pas de baisse de l'acuité visuelle.

3) A partir de déc. 68, mauvaise tolérance digestive au P.A.S. buccal, mais on peut néanmoins poursuivre le traitement jusqu'à la fin.

4) En août 68, la malade se plaint de quelques difficultés intellectuelles. On attribue ceci au fait que l'Isoniazidémie est élevée.

Conclusion

Traitement de 6 mois d'Ethambutol, 25 mg/kg/j, pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j. Bonne tolérance.

Une baisse subjective de la vision n'a pas été objectivée par les mesures de l'acuité visuelle.

OBSERVATION N° 34 - M. Bernard D... né le 7.4.47

. Janv. 63 - Virage de cuti réaction (phlycténulaire) au cours d'un contage important dans la classe du malade.

Traitement de 18 mois, avec : Isoniazide, P.A.S.
Pendant toute la durée du traitement, somnolence quasi-permanente

- 25 avr. 68 : diagnostic de tuberculose pulmonaire

Séjour au Centre Edouard Rist, du 10 mai au 21 déc. 68

Craignant une contamination hospitalière, avec résistance primaire éventuelle de la souche, chez ce malade, étudiant en médecine, on institue le traitement suivant à partir du :

- 23 mai 68

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,250 g en 1 prise
associé à Rifampycine et P.A.S.

- le 20 juin 68, l'antibiogramme montrant une sensibilité normale de la souche, on remplace ce traitement par l'association Isoniazide Streptomycine, P.A.S.

Etat au départ - Jeune homme de 21 ans. Assez bon état général.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hyperleucocytose (11.200 G.B.)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogramme non perturbé. L'hyperleucocytose se corrige, au contraire, parallèlement à l'efficacité du traitement sur le processus infectieux.

2) Aucun trouble de la vision n'a été signalé

3) Aucun signe d'intolérance hépato-digestive

4) Au début du traitement petits troubles urinaires (mictions fréquentes, urines colorées avec dépôt). L'examen du culot urinaire conclut qu'il s'agit d'une réaction habituelle au cours d'un tel traitement antibiotique. L'Ethambutol n'est pas en cause.

Conclusion

Court traitement d'Ethambutol, à la dose de 25 mg/kg/j pendant 1 mois. Très bonne tolérance.

OBSERVATION N° 35 - Mlle. Isida G... née le 18.9.47

En mars 68, diagnostic d'adénite tuberculeuse, avec tuberculose pulmonaire discrète.

Séjour au Centre Edouard Rist du 18 mars 68 au 15 janv. 69

Début de traitement par l'association : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. Mais, fin avril 68, on doit arrêter le P.A.S. pour réaction thermique d'intolérance. Un essai de désensibilisation sous cortancyl échoue en juill. 68. Nouveau traitement institué :

- le 20 juill. 68 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise
associé à l'Isoniazide

- arrêt de ce traitement le 15 janv 69.

Etat au départ - Jeune fille de 21 ans. Bon état général -

pas de diabète
pas de tare hépatique, ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) La surveillance ophtalmologique montre, au départ, une acuité visuelle normale, sans correction, de loin et de près, une vision des couleurs normale, un champ visuel normal, un F. d'O. normal.

Les examens successifs ne montreront aucun changement au cours du traitement.

3) Des nausées au cours des repas, signalées en déc. 68, accompagnaient un épisode dépressif et ont été sans lendemain. La chimiothérapie antituberculeuse n'est probablement pas en cause.

Le taux des transaminases sériques reste toujours autour de 30 pour les S.G.O.T. et de 20 pour les S.G.P.T.

4) En déc. 68, épisode dépressif (pleurs, photophobies nausées). Mais après modification du traitement contraceptif P.O., tout rentre dans l'ordre.

Conclusion,

Ethambutol administré pendant 6 mois, à la dose de 15 mg/kg/j, sans incident secondaire imputable à ce produit.

OBSERVATION N° 36 - Mlle. Geneviève H... née le 2.2.46.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mars 68.

Séjour au Centre Edouard Rist du 22 mai 68 au 14 mars 69.

Traitement d'abord institué : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Arrêt de la Streptomycine le 8 nov. 68.

A partir de nov. 68 intolérance digestive au P.A.S. Cette intolérance devenant totale, on doit instituer un nouveau traitement à partir du :

- 18 févr. 69 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j en 1 prise
associé à l'Isoniazide

- traitement poursuivi jusqu'au 7 juin 69

Etat au départ : Jeune fille de 23 ans. Très bon état général.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

- 1) Hémogrammes non perturbés
- 2) Pas de trouble de la vision
- 3) Tolérance digestive parfaite, depuis l'arrêt du P.A.S.
- 4) Aucun incident particulier

Conclusion

Traitement de 3 mois 1/2 d'Ethambutol, à la dose de 15 mg/kg/j
Très bonne tolérance.

OBSERVATION N° 37 - Dr. Jean H... né le 14 avr. 1913

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1913.

En 1964, poussée évolutive traitée par : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

1968, nouvelle poussée évolutive.

Séjour au Centre Edouard Rist du 24 févr. au 16 août 68

Résistance de la souche à la Streptomycine et à l'Isoniazide.

- Traitement institué, le 23 avril 68

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,800 g en 1 prise, pendant 6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise
associé à Rifampycine et Trévintix
puis, à partir de mai 68, à Rifampycine

- traitement double poursuivi après le départ du Centre Rist

Etat au départ - Malade de 55 ans. Etat général moyen

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
l'hémogramme montre une éosinophilie (7 %)
laryngectomie totale récente. Réadaptation vocale en cours.

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non modifiés. Il persiste une éosinophilie (6 à 7 %)

2) Les examens ophtalmologiques ont toujours montré une acuité visuelle normale, avec correction par verres, pour les deux yeux, de loin, et normale, sans correction, de près.

On n'a jamais trouvé de dyschromatopsie.

L'examen stéréoscopique est toujours resté normal.

3) Quelques troubles digestifs au début du traitement (nausées, baisse de l'appétit). Mais ces troubles cessent dès l'arrêt du Trévintix.

Taux des transaminases sériques non perturbé (S.G.O.T. toujours ≤ 24 , S.G.P.T. toujours ≤ 18).

4) Quelques troubles dépressifs avec phénomènes d'angoisse au début du traitement. Ces troubles ont amené à arrêter le Trévintix, ce qui a entraîné leur disparition.

Conclusion

Traitement d'au moins 4 mois d'Ethambutol, 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j.

Les incidents secondaires notés au cours du traitement étaient tous dus au reste de la chimiothérapie et non à l'Ethambutol.

OBSERVATION N° 38 - Mlle. Béatrice L... née le 9.5.1951

Diagnostic de tuberculose pulmonaire en mars 68.

Séjour au Centre Edouard Rist du 22 juill. 68 au 29 juin 69.

Bacilloscopie négative.

Mais la mère de la malade, en cure sanatoriale, présente une souche bacillaire résistante à : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide, Kanamycine. Ce qui conduit à instituer, à partir du :

- 27 juill. 68, le traitement suivant :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,250 g en 1 prise pendant 2 mois
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,700 g en 1 prise
 associé à la Rifampycine

- Ce traitement double est poursuivi jusqu'au 29 juin 69.

Etat au départ - Jeune fille de 17 ans. Bon état général

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une légère leucopénie (3.960 G.B.)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés. Au contraire, la leucopénie, initiale se corrige spontanément au cours du séjour.

2) Les examens oculaires montrent au départ : une acuité visuelle subnormale de loin (O.G. = 0,9 - O.D. = 0,8) sans correction, normale de près, une vision des couleurs normale, un champ visuel normal.

En oct. 68, la malade signale une sensation de baisse de vision, constatée en particulier lorsqu'elle regarde la télévision.

Mais tous les examens ophtalmologiques donneront des résultats identiques à ceux de l'examen initial.

3) En mai 69, épisode de nausées après les repas. En même temps, élévation des S.G.O.T. à 95. On interrompt alors le traitement pendant 8 jours. Tout revient alors dans l'ordre et on peut reprendre le traitement sans nouvel incident.

A part cette brusque ascension des S.G.O.T., qui sera sans lendemain, le taux des transaminases sériques n'a jamais été perturbé et est resté toujours ≤ 44 pour les S.G.O.T. et ≤ 32 pour les S.G.P.T.

4) Aucun incident n'est noté par ailleurs.

Notons qu'au cours du traitement, la malade a subi un rappel de vaccination antipoliomyélitique (voie buccale) et un vaccin anti-variolique.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 11 mois, 25 mg/kg/j pendant 2 mois, puis 15 mg/kg/j.

Un épisode digestif avec légère ascension des S.G.O.T., de façon brusque et transitoire, a entraîné une interruption de la chimiothérapie pendant quelques jours. Si la chimiothérapie est en cause le traitement étant composé d'Ethambutol et de Rifampycine, il paraît difficile d'accuser l'Ethambutol de cet incident.

OBSERVATION N° 39 - Mme. Martine J... née le 3.9.1936

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1956.

Plusieurs poussées évolutives entre 1956 et 1968. La malade reçoit plusieurs cures chimiothérapiques associant : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

- Juill. 68 - On institue un nouveau traitement avec :

Ethambutol, Isoniazide, Viomycine.

Au bout de quelques jours, on doit arrêter l'Ethambutol pour diverses manifestations : troubles de la vision (impossibilité de lire le journal, sensation de nuages devant les yeux), lipothymies, sensation d'effleurer le sol en marchant, perte de l'équilibre, hyperéthésie cutanée. Un essai de reprise de l'Ethambutol après une interruption de 24 h. s'est soldé par un échec. Il faut noter que tous ces phénomènes se sont produits alors que la malade était enceinte de 3 semaines (avortement spontané 1 mois plus tard).

Séjour au Centre Edouard Rist du 27 nov. 68, au 15 mars 69.

Souche bacillaire résistante à Isoniazide, Streptomycine, Ethionamide. Le 18 déc. 68, on institue un traitement avec : Rifampyrine, Kanamycine, P.A.S. I.V.

Mais on doit modifier le traitement pour intolérance veineuse au P.A.S. et douleurs aux points d'injection de la Kanamycine par défaut de résorption :

- Le 1er février 69, on institue un nouveau traitement, comprenant :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise
associé à Rifampyrine et P.A.S. buccal

- Traitement triple poursuivi jusqu'au départ de la malade : 15 mars 69

Etat au départ - Jeune femme de 33 ans. Bon état général

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Un examen ophtalmologique est pratiqué, avant l'institution du traitement, en raison des troubles signalés antérieurement. Il a

montré une acuité visuelle normale, de loin et de près, une absence de dyschromatopsie, un champ visuel à l'examen stéréoscopique normal.

Par la suite, tous les examens pratiqués en cours de traitement donneront des résultats identiques.

3) Bonne tolérance digestive.

Taux des transaminases sériques non perturbé (S.G.O.T. toujours ≤ 16 et S.G.P.T. toujours ≤ 14).

4) Aucun incident particulier n'est signalé.

Conclusion

Traitement de 6 semaines d'Ethambutol, à la dose de 15 mg/kg/j avec une tolérance parfaite, chez une jeune femme qui semblait avoir présenté une intolérance à ce produit au cours d'un essai précédent. Les manifestations d'intolérance étaient des phénomènes uniquement subjectifs, et ceci coïncidait avec une grossesse de 3 semaines.

OBSERVATION N° 40 - M. Michel L.... né le 23.9.48

Pleurésie tuberculeuse apparue en nov. 67. Traitement par Isoniazide, P.A.S., Ethionamide.

Séjour au Centre Edouard Rist - du 2 janv. au 29 juin 1968.

Début de traitement par : Isoniazide, P.A.S, Trévintix, Streptomycine. Mais intolérance digestive au Trévintix (nausées, anoréxie). Apparition de vertiges dus à la Streptomycine. On institue alors un nouveau traitement :

- le 25 février 68, avec :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,100 g en 1 prise, pendant 6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 0,700 g en 1 prise

associé à Isoniazide et P.A.S. jusqu'au 29 juin 68

puis à Isoniazide

- Traitement double poursuivi jusqu'au 24 nov. 68

Etat au départ - Jeune homme de 20 ans. Etat général moyen

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal

vue réduite depuis la naissance. Cécité subtotale

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Examens ophtalmologiques non pratiqués chez ce malade aveugle.

3) Ce sont des troubles digestifs qui ont entraîné l'arrêt du P.A.S. Tout est rentré dans l'ordre ensuite.

4) Au cours de l'été 68, insomnie. En nov. 68 état dépressif. On poursuit le traitement en y adjoignant un traitement approprié à cet état.

Tous ces troubles seraient plutôt imputables à l'Isoniazide qu'à l'Ethambutol.

Conclusion

Traitement d'Ethambutol pendant 9 mois, 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j.

Il y a eu une intolérance digestive au P.A.S., entraînant l'arrêt du produit, puis une intolérance neuro-psychique à l'Isoniazide. Mais aucun incident secondaire ne peut être imputé à l'Ethambutol.

OBSERVATION N° 41 - Mme Simone L... née le 17 avr. 42

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en oct. 67.

Séjour au sanatorium de Villepinte du 6 nov. 67 au 21 mai 68.

Sensibilité normale de la souche à tous les antituberculeux.

- 9 nov. 67 début du traitement suivant :

Ethambutol : 30 mg/kg/j, soit 1,500 g en 3 prises
associé à Isoniazide et Dihydromycine

- arrêt de l'Ethambutol au bout de 4 mois, pour une contraction du champ visuel pour les couleurs rouge et verte (surveillance par un appareil de type Goldmann).

Mais, la Streptomycine devant bientôt être arrêtée, en raison des audiogrammes, on remanie le traitement comme suit :

- début mai 1968 :

Ethambutol : 30 mg/kg/j, soit 1 g en 2 prises
associé à Isoniazide et P.A.S. buccal

Pendant l'interruption puis au cours de la reprise de l'Ethambutol, les examens du champ visuel, pratiqués de la même façon donneront toujours les mêmes résultats, sans amélioration ni aggravation.

Les autres examens ophtalmologiques (F.d'O., acuité visuelle) n'ont jamais été perturbés.

Séjour au Centre Edouard Rist du 24 oct. au 20 déc. 68

- le 10 nov. 68, on modifie un peu le traitement quant aux doses. Il comprend alors :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 700 g en 1 prise
associé à Isoniazide et P.A.S. buccal

- L'Ethambutol est arrêté à la sortie de la malade (20 déc. 68).

Etat au départ - Jeune femme de 26 ans, en bon état général

pas de tare hépatique ni rénale
diabète, apparu à l'âge de 16 ans, et traité par insulinothérapie (diabète instable, doses d'Insuline très variable).
hémogramme normal
hypoacousie toxique médicamenteuse. Encore quelques acouphènes

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogramme normal

2) Si l'appareil de type Goldman a décelé une contraction du champ visuel au 4ème mois de traitement, qui est restée d'ailleurs stable par la suite, malgré la poursuite du traitement, les autres éléments de l'examen ophtalmologique n'ont montré aucune perturbation :

l'amblyopie, non totalement corrigée au départ, ne s'est pas aggravée
le F. d'O. est resté normal

3) Bonne tolérance digestive du traitement

Taux des transaminases, non suivi régulièrement, mais un dosage pratiqué à l'entrée au Centre Edouard Rist (donc au 6ème mois du traitement) montre des taux normaux (S.G.O.T. : 25, S.G.P.T. = 15)

4) En nov. 68, alors qu'on vient de doubler la dose d'Isoniazide, après connaissance d'une isoniazidémie basse avec la dose initiale, on assiste à quelques phénomènes d'intolérance : aggravation du diabète, décalage thermique, bouffées de chaleur, rougeur du visage. L'Isoniazide est alors interrompu pendant quelques jours et tout rentre dans l'ordre. On le reprend ensuite à une dose intermédiaire sans incident.

Le diabète, assez instable, n'est aucunement influencé par la prise ou l'interruption de l'Ethambutol.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 4 mois, à la dose de 30 mg/kg/j On doit alors l'interrompre car l'étude du champ visuel avec un appareil de type Goldman évoque une contraction aux couleurs rouge et verte. Pendant l'interruption de 3 mois, l'étude du champ visuel avec le même appareil ne donne pas de résultats améliorés. Mais on reprend ensuite l'Ethambutol, à la même dose, pendant 6 mois, puis 15 mg/kg/j pendant 2 mois, sans qu'il y ait d'aggravation. Aucun autre effet toxique n'a été constaté.

En particulier aucune influence perturbatrice de l'Ethambutol sur le diabète, pourtant instable, de la malade.

OBSERVATION N° 42 - Mlle. Murielle L... née le 12.10.1951

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en janv. 68.

Séjour au Centre Edouard Rist du 6 févr. au 15 mai 68.

La souche est normalement sensible à tous les médicaments. Cependant, avant connaissance de cet antibiogramme, le père de la malade, soigné au Centre Edouard Rist, présentant une souche résistante à l'Isoniazide, on institue le traitement suivant :

- le 17 févr. 68 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise pendant 4 semaines
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,600 g en 1 prise
 associé à P.A.S. et Kanamycine
 puis (à partir du 9 avr. 68) à Isoniazide et P.A.S.

- arrêt de l'Ethambutol le 30 août 68

Etat au départ - Jeune fille de 17 ans. Bon état général

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal

Surveillance pendant le traitement

- 1) Hémogrammes non perturbés
- 2) L'examen ophtalmologique, pratiqué au départ, montre une acuité visuelle un peu basse de loin, non totalement correctible par

verres. Acuité visuelle de près, vision des couleurs, examen stéréoscopique sont normaux. Les examens suivants donneront toujours des résultats identiques.

En avril 68, la malade se plaint de sensation de vision floue, même avec ses verres correcteurs. Mais les examens n'ont jamais pu objectiver de baisse d'acuité visuelle.

3) Bonne tolérance digestive

4) Aucun incident particulier

Conclusion

Ethambutol administré pendant 6 mois 1/2, 25 mg/kg/j pendant 4 semaines, puis 15 mg/kg/j. Aucun signe de toxicité.

Des troubles de la vision signalés au cours du traitement n'ont jamais pu être objectivés par les examens ophtalmologiques.

OBSERVATION N° 43 - M. Claude L... né le 3.7.37

Diagnostic de tuberculose pulmonaire en août 68.

Séjour de 1 mois à l'hôpital, où est institué le traitement suivant : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

On doit arrêter le P.A.S. pour réactions de type allergique.

Essai de remplacement par l'Ethionamide mais ce produit est mal toléré.

Vertiges causés par la Streptomycine.

Séjour au Centre Edouard Rist du 23 sept. 68 au 13 mars 69.

On institue le traitement suivant :

- le 23 sept. 68 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,300 g en 1 prise pendant 6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise

associé à Isoniazide et Dihydromycine

puis (à partir du 13 janv. 69) à Isoniazide

- arrêt de l'Ethambutol le 4 mars 69

Etat au départ - Jeune homme de 31 ans. Etat général moyen.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre, au départ, une leucopénie (3.820 G.B.)
avec une légère éosinophilie (8,5 %)

Vertiges apparus peu avant l'entrée, causés par la Streptomycine

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés. Au contraire, diminution de la leucopénie (5.100 G.B.). Quant à l'éosinophilie, probablement provoquée par la Streptomycine, elle disparaît totalement (3 % à la sortie du malade).

2) Le premier examen ophtalmologique pratiqué à l'H.I.U.P. montre une acuité visuelle un peu basse pour les 2 yeux. On prescrit alors des verres correcteurs qui ramènent cette acuité à 10/10. Tous les autres éléments de l'examen sont normaux.

Il n'y aura aucune perturbation au cours du traitement.

3) Bonne tolérance hépato-digestive.

4) Malgré l'arrêt de la Streptomycine, puis de la dihydromycine, les vertiges persistent. Ils diminuent cependant en fréquence et en intensité au cours du séjour.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 6 mois 1/2, 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j.

Aucune toxicité du traitement, malgré une tare visuelle préexistante.

OBSERVATION N° 44 - Mlle. Madeleine M... (née le 11.6.33)

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mars 68.

- Séjour à l'H.I.U.P. du 7 mai au 14 juin 68.

La souche est sensible à tous les antituberculeux.

Traitement institué : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

- Puis séjour en sanatorium. La Streptomycine est remplacée par la Pyrazinamide (pour vertiges).

Séjour au Centre Edouard Rist du 6 sept. au 30 oct. 68

Modification du traitement antérieur pour des raisons de tolérance :

- le 27 sept. 68, début du traitement suivant :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,750 g en 1 prise
associé à Isoniazide

- jusqu'au 13 mars 69

Etat au départ - Jeune fille de 35 ans. Etat général moyen

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal

thyroïdectomie subtotale en 67 pour kystes hématiques qui entraînaient des troubles divers dont nausées et vertiges. Inappétence et nausées ont persisté malgré l'intervention.

Audiogramme montrant un petit déficit bilatéral.

Surveillance au cours du traitement

1) Pas de perturbation de la formule sanguine

2) Pas de trouble de la vision

3) Persistance de l'inappétence et des nausées préexistantes, mais sans aggravation.

Transaminases sériques non perturbées par le traitement. Nombreuses fluctuations mais les S.G.O.T. restent toujours ≤ 35 et les S.G.P.T. ≤ 58 .

4) Aucun incident particulier.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 5 mois 1/2, à la dose de 15/mg/kg/j, sans aucun incident secondaire.

OBSERVATION N° 45 - M. Claude M... né le 18.6.44

En 1963, virage de cuti-réaction au cours d'une contamination familiale. Traitement d'Isoniazide pendant 6 mois.

Juin 1968, diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Séjour au Centre Edouard Rist du 27 juin 68 au 5 juill. 69

Sensibilité totale à tous les antibiotiques.

Début par traitement triple : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Arrêt de la Streptomycine le 20 déc. 68.

Arrêt du P.A.S pour intolérance digestive.

On entreprend alors un nouveau traitement, à partir du :

- 1er mars 69, avec :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,800 g en 1 prise
associé à l'Isoniazide

- arrêt de cette double chimiothérapie le 5 juill. 69

Etat au départ - Jeune homme de 24 ans. Etat général médiocre.

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

- 1) Hémogrammes non perturbés
- 2) Pas de trouble de la vision signalé
- 3) Tolérance digestive parfaite, au contraire du traitement précédent.
- 4) Aucun incident particulier n'est noté pendant le traitement.

Conclusion

Ethambutol, administré pendant 4 mois à la dose de 15 mg/kg/j
Chez ce malade qui avait présenté des signes d'intolérance digestive au cours d'un traitement antérieur, la tolérance de l'Ethambutol a été parfaite, dans tous les domaines.

OBSERVATION N° 46 - M. André N... né le 11 Juill. 49

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mars 68.

Séjour d'un mois à l'hôpital, où est institué le traitement tri-
ple : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Séjour au Centre Edouard Rist du 13 mai au 23 déc. 68

L'antibiogramme montrant une résistance primaire à l'Isoniazi-
de et à l'Ethionamide, on entreprend le traitement suivant :

- le 27 juill. 68 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,800 g en 1 prise, pendant
6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 1,100 g en 1 prise

associé à Isoniazide, P.A.S., Streptomycine (jusqu'à
fin oct. 68)

puis à Isoniazide, P.A.S.

- traitement triple poursuivi jusqu'au 23 déc. 68.

Etat au départ - Jeune homme de 19 ans. Très bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Aucun trouble de la vision n'est signalé

3) Légère intolérance digestive au P.A.S., mais on a pu
poursuivre le traitement jusqu'à la date prévue

4) Aucun incident particulier

Conclusion

Ethambutol administré pendant 5 mois, 25 mg/kg/j pendant
6 semaines, puis 15 mg/kg/j. Très bonne tolérance.

OBSERVATION N° 47 - M. Marcel P... né le 3.2.1926

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1922, avec une résistance primaire de la souche bacillaire à la Streptomycine et au P.A.S.

Traitement triple : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. (à très hautes doses).

Février 67, découverte d'une reprise évolutive. Cure sanatoriale pendant 1 an, avec, comme chimiothérapie : Isoniazide, Ethionamide, Viomycine.

Avril 68, nouvelle aggravation.

Séjour au Centre Edouard Rist du 3 mai au 14 déc. 68

L'antibiogramme montre alors une souche bacillaire résistante à l'Isoniazide mais sensible aux autres antituberculeux (réinfection possible, chez ce malade employé dans un sanatorium).

- Traitement institué le 29 juin 68 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 2 g en 1 prise pendant 6 semaines
 puis 15 mg/kg/j, soit 1,250 g en 1 prise
 associé à la Rifampycine et à l'Isoniazide (la résistance à ce produit est basse et non homogène)

- Ce traitement triple est poursuivi jusqu'au 14 déc. 68.

Etat au départ - Malade de 42 ans. Bon état général

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 l'hémogramme montre une légère éosinophilie (6,5 %)

Surveillance au cours du traitement

1) Formule sanguine non perturbée. Le taux des éosinophiles tend au contraire à se normaliser (3,5 % à la sortie).

2) Le premier examen ophtalmologique montre une acuité visuelle de loin basse (0,2) et insuffisamment corrigée par les verres du malade (acuité visuelle avec verres : 0.G. : 0,5 - 0.D. : 0,7).

L'acuité visuelle de près, la vision des couleurs et le champ visuel sont normaux.

Le 31 juill. 68, consultation d'ophtalmologie à l'H.I.U.P. : on trouve un F. d'O. normal, et on prescrit des verres qui donnent une acuité visuelle de 0,9 pour les 2 yeux.

Tous les examens pratiqués par la suite au Centre Edouard Rist ne montreront aucun changement, ni de l'acuité visuelle, ni de la vision des couleurs, ni du champ visuel.

3) Aucun trouble du transit digestif.

Le taux des transaminases sériques n'est pas perturbé :
S.G.O.T. toujours ≤ 50 et S.G.P.T. ≤ 40 .

4) Aucun incident particulier n'est noté pendant le séjour.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 5 mois 1/2, 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j. Très bonne tolérance.

OBSERVATION N° 48 - Mlle. Josiane P... née le 4.4.1951.

. Juill. 1951 - Tuberculose pulmonaire et méningite tuberculeuse. Traitement à l'hôpital et en sanatorium par repos et P.A.S. (à partir de juill. 52)

. 1963. Tuberculose ostéo-articulaire (épaule droite)

Traitement à Berck, avec : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

. Juin 1968 : poussée évolutive pulmonaire

Séjour au Centre Edouard Rist du 2juill. 68 au 26 avr. 69

Sensibilité normale de la souche à tous les antituberculeux.

- Le 2 août 68, on institue le traitement suivant :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,350 g en 1 prise pendant 6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise
associé à Rifampycine

puis (à partir du 4 sept. 68) à Rifampycine + Isoniazide

- Traitement triple poursuivi jusqu'au 26 avr. 69.

Etat au départ - Jeune fille de 17 ans. Bon état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une formule d'infection, et une éosinophilie à 15 %, à l'entrée. Mais, avant le début du traitement antituberculeux, la malade reçoit de la gentaline et de la Trédémine qui mo-

diffient la formule sanguine. Celle-ci est redevenue presque normale au moment où on commence le traitement (10.240 G.B., 3 % d'éosinophiles).

Surveillance au cours du traitement

1) La formule sanguine continue à se normaliser. Elle est tout à fait normale à la fin du séjour.

2) Tous les examens ophtalmologiques, au début et au cours du traitement, ont toujours montré une acuité visuelle normale, de loin et de près, une absence de dyschromatopsie, un champ visuel normal.

Aucune perturbation objective ni subjective au cours du traitement.

3) Apparition de nausées dès que l'Isoniazide est ajoutée au traitement. Mais ceci n'obligera pas à modifier le traitement.

Taux des transaminases sériques non perturbé (S.G.O.T. toujours ≤ 30 , S.G.P.T. toujours ≤ 23)

4) A partir du moment où l'Isoniazide est ajouté au traitement, le sommeil devient moins bon.

En avril 69 alors qu'on vient de doubler la posologie de l'Isoniazide, pour découverte d'une Isoniazidémie insuffisante, survenue de quelques bouffées vaso-motrices, calmées par un anti-histaminique.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 10 mois, 25 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j. Tous les incidents secondaires survenus au cours du traitement son provoqués par le reste de la chimiothérapie.

OBSERVATION N° 49 - Mlle. Sep S.K.: née le 6 juin 1933

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en mars 68.

Séjour au Centre Edouard Rist : entrée le 4 mars 68.

Début d'un traitement associant : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. Mais ce traitement provoque des troubles du sommeil. On doit arrêter le P.A.S. en août 68 pour intolérance digestive.

En oct. 68, éruptions eczématiformes, avec éosinophilie (22 %) On modifie alors le traitement, comme suit, à partir du :

- 15 oct. 68 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,700 g en 1 prise
associé à l'Isoniazide

- arrêt de ce traitement le 21 avril 69.

Etat au départ - Jeune fille asiatique de 35 ans. Mauvais état général.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme à l'entrée montrait une leucopénie, mais le taux des éosinophiles est normal à 2 %. En oct. 68, il s'ajoute une éosinophilie (22 %) provoquée par le traitement.

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes

Persistance de la leucopénie.

L'éosinophilie diminue légèrement mais se maintient à un taux élevé (11,5 %) pendant tout le traitement. Dès l'arrêt du traitement par Ethambutol, elle diminue rapidement (3 % le 4 mai 69).

2) Aucun trouble de la vision n'est noté.

3) Bonne tolérance digestive

Taux des transaminases non perturbé. Au cours des fluctuations les S.G.O.T. restent toujours ≤ 40 et les S.G.P.T. ≤ 25).

4) Dès le début de ce nouveau traitement, la malade se dit moins fatiguées qu'avec l'ancien traitement.

En févr. 69, elle signale quelques difficultés pour le travail intellectuel. Ceci s'améliore par la diminution des doses d'Isoniazide.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 6 mois à la dose de 15 mg/kg/j. Une éosinophilie, provoquée par un traitement antérieur, n'a pu franchement se corriger qu'après arrêt de l'Ethambutol. Par ailleurs la tolérance du produit a été bonne.

OBSERVATION N° 50 - Mlle Yeu D. t. N... née le 31 mai 28

Mars 68 diagnostic de tuberculose pulmonaire et d'atteinte vertébrale tuberculeuse.

Traitement hospitalier : Ethionamide, Isoniazide (I.V. et buccal), P.A.S., Streptomycine (arrêtée au bout de 1 mois).

Ce traitement entraîne une intolérance digestive (nausées, anorexie).

Séjour au Centre Edouard Rist depuis le 9 juill. 68

Au début traitement par : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S. Le P.A.S. provoque des nausées.

En sept. 68, vertiges provoqués par la Streptomycine.

On modifie le traitement, comme suit, à partir du :

- 18 sept. 68 :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,600 g en 1 prise
associé à Isoniazide et P.A.S.
puis (depuis le 17.1.69) à Isoniazide

- Ce traitement est actuellement encore poursuivi (août 69)

Etat au départ - malade, asiatique, de 40 ans. Etat général médiocre.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une légère éosinophilie (6,5 %)

Surveillance pendant le traitement

1) Hémogrammes non perturbés. Au contraire baisse du taux des éosinophiles (2 à 4 %).

2) Surveillance ophtalmologique

Au départ : acuité visuelle nulle de près, sans correction, parfaitement corrigée par les verres de la malade.

Acuité visuelle nulle de loin, basse avec correction par verres.

Pas de dyschromatopsie.

Champ visuel normal à l'examen stéréoscopique.

3) Bonne tolérance digestive

4) Aucun incident particulier

Conclusion

Ethambutol administré depuis 11 mois, à la dose de 15 mg/kg/j
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 51 - Dr. Abraham D.V... né le 4 juin 1927

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1950.

1950 à 1953 : P.N.O. double entretenu et chimiothérapie comprenant : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Oct. 68 : aggravation radiologique. Séjour hospitalier de 3 semaines, avec début d'une chimiothérapie comprenant :

Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide

Séjour au Centre Edouard Rist du 25 nov. 68 au 31 juil. 69

On institue le traitement suivant, à partir du :

- 1er déc. 68 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,300 g en 1 prise, pendant
6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise
associé à Rifampycine

- Arrêt de ce traitement le 23 mars 69.

Etat au départ - Malade de 41 ans. Etat général moyen

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une légère éosinophilie (7,5 %)

audiogramme normal

Surveillance pendant le traitement

1) Les hémogrammes ne sont pas modifiés

2) Surveillance ophtalmologique :

acuité visuelle normale et stable

champ visuel non perturbé

Le test de Farnsworth montre une dyschromatopsie (erreur sur les couleurs vertes). Mais ceci préexistait au traitement.

Donc aucune perturbation due à la chimiothérapie.

3) Pas de troubles digestifs importants.

Taux des transaminases normal et stable (S.G.O.T. toujours autour de 30 et S.G.P.T. autour de 23).

4) Aucun incident particulier.

Conclusion

Traitement de 3 mois d'Ethambutol, à raison de 15 mg/kg/j. Aucun effet secondaire, malgré l'existence d'une tare oculaire préexistante.

OBSERVATION N° 52 - Mme. Paule L... née le 26.8.1930

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1950.

De 1950 à 1960, traitement par P.N.O. et diverses cures chimiothérapiques.

Avril 68 : aggravation des lésions et bacilloscopie positive.

Séjour au Centre Edouard Rist du 18 juin 68 au 11 avr. 69

Résistance de la souche bacillaire à : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Ethionamide, Kanamycine.

- Traitement institué le 9 juill. 68

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,250 g en 1 prise pendant 6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 0,750 g en 1 prise associé à Rifampycine et Cyclosérine

puis (à partir du 10 janv. 69) à Rifampycine seule

- Traitement double poursuivi jusqu'au 15 juin 69

Etat au départ - Malade de 38 ans. Etat général moyen

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

l'hémogramme montre une formule inflammatoire (9.820 G.B. dont 84,5 % de polynucléaires).

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes

Correction de la formule inflammatoire.

Par contre ascension des éosinophiles : 2 % avant traitement, autour de 7 % à partir du 6ème mois de traitement.

2) Surveillance ophtalmologique :

Acuité visuelle, F. d'O., vision des couleurs, champ visuel sont normaux au départ et le resteront par la suite.

3) Bonne tolérance digestive.

4) En nov. 68, la Cyclosérine doit être interrompue pendant quelques jours pour état dépressif et troubles neurotoniques. Par la suite petits troubles nerveux (évoquant parfois des absences). L'état nerveux sera bien meilleur après l'arrêt de la Cyclosérine.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 11 mois, 25 mg/kg/j, pendant 6 semaines, puis 15 mg/kg/j. On a noté une augmentation du taux des éosinophiles à partir du 6ème mois de traitement.

OBSERVATION N° 53 - Mlle. Christine F... née le 21.4.43

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en oct. 68.

Séjour hospitalier d'un mois. On institue un traitement comprenant : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Puis arrêt du P.A.S. pour intolérance digestive. Il est remplacé par le Trévintix.

Au cours du séjour, il y a eu 2 crises brusques de palpitations avec bouffées vaso-motrices, durant 2 minutes, se terminant par une crise polyurique.

Séjour au Centre Edouard Rist du 2 déc. 68 au 23 avr. 69

On poursuit d'abord le traitement antérieur (Isoniazide, Trévintix, Streptomycine). Mais on note une intolérance digestive au Trévintix (brûlures œsophagiennes) et une intolérance psychique nette (accès de rire et de dépression) à l'association Isoniazide - Trévintix.

On modifie alors le traitement, à partir du :

- 20 déc. 68 avec :

Ethambutol : 15 mg/kg/j, soit 0,750 g en 1 prise
associé à Isoniazide et Streptomycine
puis (à partir de févr. 69) à Isoniazide et Rifampycine
enfin (à partir du 23 avr. 69) à Isoniazide

- traitement double poursuivi jusqu'au début nov. 69

Etat au départ - Jeune fille de 25 ans. Etat général médiocre

pas de diabète
pas de tare hépatique ni rénale
hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

- 1) Hémogrammes non perturbés
- 2) Surveillance ophtalmologique :

Au départ : acuité visuelle un peu basse de loin. Parfaitement corrigée par les verres de la malade.

Pas de dyschromatopsie

Champ visuel, à l'examen stéréoscopique, normal.

Aucune perturbation n'est constatée au cours des divers examens. On constate même une amélioration de l'acuité visuelle, par rapport au 1er examen. Mais cela tient à l'amélioration importante de l'état général.

3) Après l'arrêt du Trévintix, la tolérance digestive du traitement devient parfaite. On note un retour de l'appétit et un gain pondéral.

Le taux des transaminases sériques n'est pas perturbé (toujours ≤ 35 pour les S.G.O.T. et pour les S.G.P.T.).

4) En janv. 69, quelques malaises avec tendance lipothymique et extra-systoles. De tels malaises avaient été notés, lors du traitement précédent, sans Ethambutol.

En mars 69, petits troubles intellectuels (difficultés de concentration, troubles de la mémoire).

En mai 69, au moment de la reprise de l'activité physique, apparition de fourmillements au niveau des pieds. La malade, externe des

hôpitaux, augmente alors la dose de vitamine B₆ et ces troubles disparaissent.

Ces 3 derniers incidents sont apparemment imputables à l'Isoniazide.

Conclusion

Ethambutol administré depuis 8 mois, à la dose de 25 mg/kg/j, avec une très bonne tolérance, chez une malade ayant présenté antérieurement, une intolérance digestive au P.A.S. puis au Trévintix, et une intolérance psychique à l'association Trévintix-Isoniazide.

OBSERVATION N° 54 - M. Alain F... né le 8.12.1939

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1966.

Traitement en sanatorium par : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S., Trévintix.

Puis traitement anarchique à domicile (Isoniazide seul, pris irrégulièrement).

Séjour au Centre Edouard Rist - Juil. 1968 à juill. 1969.

Résistance totale de la souche à l'Isoniazide.

- Le 17 juill. 68, on institue le traitement suivant :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,50 g en 1 prise pendant 5 semaines
 puis 15 mg/kg/j, soit 0,900 g en 1 prise
 associé à P.A.S. et Rifampycine
 puis (à partir du 3 janv. 69) à Rifampycine

- arrêt de l'Ethambutol le 15 juill. 69

Notons une lobectomie pratiquée en mai 69.

Etat au départ - Jeune homme de 29 ans. Etat général médiocre

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Surveillance ophtalmologique :

L'acuité visuelle, basse avant le traitement, mais parfaitement corrigée par les verres du malade, ne sera pas perturbée par la chimiothérapie.

La vision des couleurs, au test de Farnsworth, restera toujours correcte.

Le champ visuel, étudié en stéréoscopie, ne sera jamais perturbé.

3) On a noté des troubles dyspeptiques en oct. 68 (pesanteurs épigastriques, nausées).

Il y a eu une inappétence pendant tout le séjour.

Mais il est difficile d'accuser l'Ethambutol, chez un malade qui :

- . est en très mauvais état général
- . et reçoit d'autres antituberculeux, souvent à l'origine de troubles digestifs

4) Aucun incident secondaire particulier.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 12 mois, 25 mg/kg/j pendant 5 semaines puis 15 mg/kg/j. Aucun incident secondaire ne peut être imputé à ce produit.

OBSERVATION N° 55 - Mme. Ngor Tran V... née le 27 sept. 1917

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1959.

Entre 1959 et 1963, la malade est traitée par P.N.O., une excrèse segmentaire et les médicaments suivants, en diverses associations :

Isoniazide, Streptomycine, Cyclosérine, Ethionamide, P.A.S. (I.V. et oral), Viomycine, Kanamycine.

Séjour au Centre Edouard Rist du 13 juillet 64 au 15 janv. 66

On découvre une résistance de la souche à l'Isoniazide, la Streptomycine, le P.A.S., l'Ethionamide, la Cyclosérine, la Kanamycine, la Capréomycine, le Trévintix.

Avant le résultat des antibiogrammes, on institue un traitement le 5 sept. 64 avec P.A.S., I.V. et Cyclosérine, puis, à partir du 17 oct. 64 avec : Capréomycine, Pyrazinamide et Cyclosérine.

Après connaissance de l'antibiogramme, on modifie le traitement à partir :

- 7 janv. 65 avec :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 2 g/j en 1 prise
associé à Pyrazinamide

- interruption de l'Ethambutol du 27 avril 65 au 19 oct. 65

- 19 oct. 65, nouveau remaniement du traitement :

Ethambutol : 20 mg/kg/j, soit 1,200 g en 1 prise
associé à Pyrazinamide et Cyclosérine

- arrêt du traitement en nov. 66

Etat au départ - Malade de 54 ans. Etat général médiocre

pas de diabète

pas de tare hépatique, ni rénale

l'hémogramme montre une légère éosinophilie (7 %)

audiogramme : hypoacousie bilatérale médicamenteuse

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogramme

Dès le début du traitement (13 janv. 65) apparaît une leuconeutropénie qui va persister pendant tout le séjour (4 à 5.000 G.B. avec 40 à 45 % de polynucléaires neutrophiles), aussi bien pendant l'interruption de 6 mois de l'Ethambutol qu'après la reprise du produit. Cette leuconeutropénie, apparue précocement, persiste sans aggravation.

Quant au taux des éosinophiles, il est extrêmement fluctuant (entre 2 % et 27 %) mais de façon anarchique.

2) Surveillance ophtalmologique

L'examen pratiqué au départ (H.I.U.P.) montre une acuité visuelle de 9/10 sans correction et un F. d'O. normal.

Par la suite, ces examens, pratiqués régulièrement, donneront des résultats identiques jusqu'au :

- 22 mars 1965 : acuité visuelle de 8/10 pour les 2 yeux F.d'O. inchangé
- 26 avril 1966 : acuité visuelle : 0,9 pour l'O.D.
mais : 0,6 pour l'O.G.

La malade signale de plus un "trou noir" devant l'oeil gauche, depuis quelques jours. On juge alors préférable d'arrêter le traitement.

Pendant l'interruption : l'acuité visuelle reste à 0,9 pour l'O.D. elle augmente progressivement pour l'O.G. (0,7 le 14 mai 65 et 0,8 le 31 mai 65). Elle se stabilisera par la suite à 0,9 pour l'O.D. et 0,8 pour l'O.G.

Le F.d'O. reste normal.

Il persiste encore, pendant quelques temps, une certaine fatigabilité à la lecture prolongée, mais on reprendra le traitement en oct. 65, à doses moindres (20 mg/kg/j, au lieu de 25). Pendant cette reprise l'acuité visuelle et le F. d'O. resteront inchangés.

3) Le traitement ne provoque aucun trouble digestif. Sur le plan hépatique, il y aura d'importantes fluctuations du taux des transaminases sériques. Celles-ci, autour de 60 pour les S.G.O.T. et 50 pour les S.G.P.T., monteront brusquement à 130 et 140 en juin 65 (période où l'Ethambutol n'est pas administré). Ceci entraînera une interruption de la Pyrazinamide. Mais, quand le produit sera redonné, le taux des transaminases restera bas : (dernier dosage : S.G.O.T 22, S.G.P.T. : 5).

4) Aucun incident particulier pendant les périodes d'administration d'Ethambutol.

Conclusion

Traitement d'Ethambutol :

d'abord 25 mg/kg/j, pendant 3 mois
puis interruption de 6 mois
puis 20 mg/kg/j pendant 12 mois

La première cure entraîne une baisse d'acuité visuelle pour l'oeil gauche qui s'ébauche dès le 2ème mois de traitement et atteint 3/10 au 3ème mois. On interrompt alors le produit. On constate alors une amélioration dès la 3ème semaine suivant l'arrêt du produit. L'amélioration est totale 1 mois après cet arrêt.

La 2ème cure d'Ethambutol n'entraîne aucune perturbation.

Par ailleurs, si l'ensemble du traitement a entraîné dès les premiers jours une leuconeutropénie qui restera stable par la suite, ceci a persisté pendant l'interruption de l'Ethambutol, qu'on peut difficilement accuser.

OBSERVATION N° 56 - M. Augustin F... né le 9.7.27

- Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en 1943, à l'âge de 16 ans.

P.N.O. entretenu jusqu'en 1948

- 1967 - 1er séjour au Centre Edouard Rist.

Traitement par Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

- 8.10.67 au 1er.3.68. Séjour au Sanatorium de St Hilaire du Trouvet : le traitement est poursuivi dans les mêmes conditions puis apparition d'une hypoacousie bilatérale qui oblige à modifier le traitement, à partir du :

- 10 nov. 67 : Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 1,250 g en 2 prises associé à Isoniazide et P.A.S.

2ème séjour au Centre Edouard Rist : du 5 mars au 3 mai 68

Traitement poursuivi mais avec modifications des doses :

Ethambubol : 15 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise associé à Isoniazide et P.A.S.

- Ce traitement est poursuivi jusqu'au 15 juill. 68.

Etat au départ : Malade de 40 ans. Bon état général

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme : éosinophilie légère (4,5 %)

aveugle (énucléation bilatérale à l'âge de 23 mois)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes non perturbés

2) Surveillance ophtalmologique : impraticable (cécité)

3) Tolérance digestive très bonne

4) Aucun incident particulier

Conclusion

Traitement d'Ethambutol pendant 8 mois à la dose de 25/mg/kg/, pendant 4 mois, puis 15 mg/kg/j.

Tolérance parfaite.

OBSERVATION N° 57 - Mlle. Hélène R... née le 19.2.38

Primo-infection tuberculeuse en 1950. Traitée par repos et Streptomycine.

Tuberculose pulmonaire diagnostiquée en janv. 1961.

La malade est traitée en sanatorium où on institue un traitement comprenant : Isoniazide, Streptomycine, P.A.S.

Ce traitement est très mal accepté par la malade qui souffre d'une anoréxie mentale.

Elle signale des vertiges, mais l'examen labyrinthique ne confirme pas la toxicité du traitement dans ce domaine.

Elle signale de même des troubles de la vue provoqués par le P.A.S. On arrête alors ce médicament.

Puis on le reprend, sans que cela ne réentraîne de troubles visuels. On ajoute au traitement de l'Ethionamide et de la Kanamycine I.V.

Une mauvaise tolérance digestive à l'Ethionamide entraîne l'arrêt de ce produit. La malade étant très indisciplinée au point de vue traitement, on ne peut savoir avec précision ce qu'elle a réellement reçu.

Elle part du sanatorium contre avis médical.

- Plusieurs cures chimiothérapiques entre 1961 et 1967.

- 1967, hémoptysies

Séjour au Centre Edouard Rist du 6 oct. 67 au 1er mars 68.

La souche bacillaire est résistante à la Streptomycine et l'Ethionamide. On institue, le 8 nov. 67, un traitement comprenant :

Isoniazide (I.V. et buccal) P.A.S. (I.V.) Kanamycine (I.V.)

La malade signale des sifflements d'oreille. Les audiogrammes ne décèlent pas d'hypoacousie, mais on modifie le traitement :

- à partir du 21 déc. 67 :

Ethambutol : 25 mg/kg/j, soit 0,950 g en 1 prise pendant 6 semaines

puis 15 mg/kg/j, soit 0,600 g en 1 prise

associé à Isoniazide et P.A.S.

puis à Isoniazide à partir du 9 déc. 68 (I.M. et buccal)

- traitement poursuivi jusqu'au 28 févr. 69.

Etat au départ - Jeune fille de 29 ans. Etat général médiocre.

Anorexie mentale depuis l'âge de 17 ans.

pas de diabète

pas de tare hépatique ni rénale

hémogramme : légère éosinophilie (7 %)

Surveillance au cours du traitement

1) Hémogrammes : non perturbés

L'éosinophilie persiste, mais sans augmentation

2) Surveillance ophtalmologique

Au départ : acuité visuelle : 10/10 pour les 2 yeux.

Test de Farnsworth normal.

Stéréoscopie normale.

Aucune perturbation au cours du traitement.

3) Persistance de l'anorexie, mais avec une légère amélioration, Prise de poids de 3 kgs pendant le séjour.

Jamais de vomissements.

1 dosage des transaminases pratiqué après 10 mois de traitement montre un taux normal (S.G.O.T. = 65 - S.G.P.T. = 38).

4) Aucun incident particulier n'est signalé.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 13 mois, 6 semaines à la dose de 25 mg/kg/j, puis 15 mg/kg/j.

Aucun incident secondaire chez cette malade présentant une anorexie mentale et n'ayant pas accepté volontiers les traitements précédents.

OBSERVATION N° 58 - M. Denis G... né le 10.12.25

Tuberculose pulmonaire et rénale diagnostiquée en 1942.
 Traitée par P.N.O. et diverses interventions chirurgicales.

- Le 2 oct. 67 (Hôpital Poch) on institue le traitement suivant :

Ethambutol : 18 mg/kg/j, soit 1 g en 1 prise
 associé à Rifampycine et Kanamycine.

Séjour au Centre Edouard Rist du 9 nov. 67 au 28 janv. 68

On doit arrêter la Kanamycine à cause de bourdonnements d'oreille continue. Ces bourdonnements cessent d'ailleurs après l'arrêt de ce médicament.

L'Ethambutol est poursuivi (même dose).
 mais associé (à partir du 23 nov. 67) à Trévintix et Rifampycine.

- Traitement poursuivi jusqu'à la sortie du Centre Edouard Rist (28 janv. 68).

Etat au départ - Malade de 43 ans. Assez bon état général

pas de diabète
 pas de tare hépatique ni rénale
 hémogramme normal
 hypoacousie bilatérale

Surveillance au cours du traitement :

- 1) Hémogrammes non perturbés.
- 2) Surveillance ophtalmologique

1er examen : acuité visuelle normale
 test de Farnsworth ne montrant pas de dyschromatopsie
 champ visuel, à l'examen stéréoscopique, normal.

Aucune perturbation notée au cours des divers examens.

- 3) Tolérance digestive parfaite.

Taux des transaminases toujours bas (S.G.O.T. : 14 à l'entrée, 5 à la sortie ; S.G.P.T. : 10 à l'entrée, < 5 à la sortie).

- 4) Aucun incident particulier n'est noté au cours du traitement.

Conclusion

Ethambutol administré pendant 4 mois à la dose de 18 mg/kg/j
Tolérance parfaite.

C - DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Etude portant sur 58 malades.

<u>Durée du traitement :</u>	5 malades	moins de 3 mois
	11 malades	entre 3 et 6 mois
	27 malades	entre 6 mois et 1 an
	14 malades	plus de 1 an (dont 1 cas : 30 mois)
	1 malade a eu 1 cure de 4 mois	
		1 interruption de 6 mois
		1 nouvelle cure de 1 an

- arrêts volontaires : 53 cas

- arrêts involontaires : 5 cas

dont - 1 cas pour apparition d'une résistance secondaire (au bout de 30 mois)

- 1 cas pour sensation de "mouches volantes" au bout de 2 mois (mais la poursuite du traitement n'était pas impérative)

- 2 cas pour baisse d'acuité visuelle

a) 1 cas après un traitement de 8 mois à 30 mg/kg/j
essai de reprise après 5 mois d'interruption : échec

b) 1 cas après un traitement de 3 mois à 25 mg/kg/j
reprise possible pendant 1 an, après 6 mois d'interruption

- 1 cas d'interruption de 2 mois pour contraction discutable

du champ visuel au bout d'un traitement de 4 mois à 30 mg/kg/j. Reprise du traitement, aux mêmes doses pendant 1 an.

Posologie : en moyenne : 25 mg/kg/j pendant 4 semaines à 4 mois
puis : 15 mg/kg/j

3 malades ont eu des doses plus fortes :

- . 1 cas : 30 mg/kg/j pendant 22 mois
- . 1 cas : 30 mg/kg/j pendant 8 mois
- . 1 cas : 30 mg/kg/j pendant 4 mois
interruption
puis 30 mg/kg/j pendant 1 an

En général en association à d'autres antituberculeux. Parfois en monothérapie, en particulier en fin de traitement.

I - FORMULE SANGUINE

I - Formule rouge

- aucune anomalie au départ
- aucune perturbation pendant le traitement

II - Formule blanche

1/ Polynucléaires

A - Nombre total

a) au départ

- normal chez 34 malades
- leucopénie (< 5.000) chez 18 malades (tous traités antérieurement par d'autres antituberculeux)
- formule de type inflammatoire chez 6 malades

b) après traitement

- malades ayant un chiffre de G.B. normal au départ :
 - . aucune modification
 - . sauf 2 cas de leucopénie apparaissant au cours du traitement. Mais ces leucopénies persistent (et même s'accroissent dans 1 des cas) après arrêt de l'Ethambutol et poursuite du reste de la chimiothérapie (qui est donc probablement la cause).
- malades ayant une formule de type inflammatoire au départ :
 - amélioration dans 5 cas
 - persistance dans 1 cas (processus infectieux non enrayé)
- malades ayant une leucopénie au départ
 - persistance chez 15 malades
 - amélioration chez 3 malades

B - Eosinophiles

a) Pourcentage au départ :

- normal ($\leq 5 \%$) chez 47 malades
- anormal ($> 5 \%$) chez 11 malades :
 - taux de 5 à 10 % : 9 cas
 - taux 10 % : 2 cas

b) au cours du traitement

a- Malades ayant un taux normal au départ :

augmentation de ce taux chez 6 malades (voir tableau ci-dessous). L'élévation constatée le plus précocément l'a été au 2ème mois de traitement

	dose et durée du traitement	taux antérieur	taux final
1er malade	30 mois : 25 mg/kg/j pendant 2 mois puis 15 mg/kg/j	1,5 %	4 %
2e malade	18 mois : 25 mg/kg/j pendant 4 mois puis : 15 mg/kg/j	5 %	14,5 %
3e malade	10 mois : 25 mg/kg/j pendant 2 mois puis : 15 mg/kg/j	0,5 %	8 % (augmentation décélée dès le 2e mois de traitement)
4e malade	11 mois : 18 mg/kg/j	2 %	6 %
5e malade	10 mois : 25 mg/kg/j pendant 2 mois puis 15 mg/kg/j	2 %	7,5 %
6e malade	11 mois : 25 mg/kg/j pendant 6 semaines puis 15 mg/kg/j	2 %	7 % (dès le 6e mois de traitement)

après arrêt du produit : baisse au taux antérieur chez le 1er malade

hémogrammes non pratiqués chez les 5 autres

β- Malades ayant un taux élevé au départ

- . persistance de ce taux chez 6 malades
- . retour à un taux normal chez 4 malades (le taux anormal constaté au départ était accidentel)
- . persistance d'un taux élevé chez 1 malade (ce taux était dû à un médicament antérieur) tant que le malade a été sous Ethambutol (taux maintenu à 15 % pendant 6 mois) Dès l'arrêt du produit, le taux retombe à 3 %.

C - Autres éléments : aucune perturbation

CONCLUSION - Influence de l'Ethambutol sur la formule sanguine

1 - Aucune modification du chiffre des globules rouges n'a été constatée parmi nos malades.

On n'a pas retrouvé la polyglobulie signalée par J. Germain, L. Barrou et P. Mercklen (réf. 12).

2) Ces mêmes auteurs avaient signalé quelques cas de leucopénie. Chez nos 2 malades ayant présenté une leucopénie en cours de traitement, on ne peut mettre en cause l'Ethambutol.

Par ailleurs 3 malades présentant une leucopénie accidentelle au départ, ont vu le nombre de leurs globules blancs augmenter au cours du traitement par Ethambutol.

Quant aux malades présentant une formule de type inflammatoire au départ, et qui ont vu le nombre de leurs leucocytes redescendre à la normale, cela était le reflet de l'évolution favorable de leur tuberculose.

On n'a donc constaté, chez nos malades aucune influence de l'Ethambutol sur le nombre total des leucocytes.

3) L'éosinophilie modérée, mais certaine, déjà notée dans l'étude de J. Germain, L. Barrou et P. Mercklen (12) a été retrouvée chez 6 de nos malades.

Tous ces malades avaient eu au minimum un traitement de 10 mois, aux doses adoptées actuellement (aucun n'a reçu plus de 25 mg/kg/j).

Sur 6 malades, 1 seul a dépassé un taux de 10 % d'éosinophiles.

Après arrêt du produit, plusieurs hémogrammes ont été pratiqués chez un seul malade. Le taux était immédiatement redevenu normal. L'incident a donc été très rapidement réversible.

De plus, une malade, qui présentait une éosinophilie accidentelle au départ n'a vu son taux d'éosinophiles redevenir normal qu'après arrêt du traitement d'Ethambutol. Pendant les 6 mois de traitement, ce taux s'est maintenu à 15 %. Il est tombé à 3 % dès l'arrêt de l'Ethambutol.

Donc une action certaine mais modérée de l'Ethambutol sur le taux d'éosinophiles sanguins a été observée

4) Aucune influence n'a été notée sur les autres éléments de la formule leucocytaire.

- Donc la seule influence de l'Ethambutol sur la formule sanguine (légère augmentation du taux des éosinophiles dans 6 cas sur 58 malades étudiés) ne peut être une contre indication à l'utilisation du produit.

II - ACTION DANS LE DOMAINE VISUEL

I - Au départ

28 malades avaient une vue tout à fait normal

30 malades présentaient une anomalie

1) du fond d'oeil : aucun

2) de l'acuité visuelle : 27 malades (1 seule presbytie)

. troubles bien corrigés par des verres : 17

. troubles non totalement correctibles : 8

. 2 cas de cécité complète

3) de la vision des couleurs :

. 2 cas de dyschromatopsie (1 cas portant sur les couleurs vertes, 1 cas sur les couleurs violettes)

4) du champ visuel :

. 1 malade présente un scotome central relatif (à droite)

II - Au cours du traitement

Perturbations

A - Subjectives : 7 cas

a) Malades à vue normale au départ : 6 cas

- 1 cas : brûlures oculaires pendant 2 h, 1/2 h après la prise du produit (après 16 mois de traitement dont 25 mg/kg/j pendant 7 mois, puis 15 mg/kg/j). Les examens restent sans changement, en fait.
- 1 cas "de mouches volantes" après 2 mois à la dose de 25 mg/kg/j. On arrête alors l'Ethambutol (mais la poursuite du traitement n'était pas impérative). Examens oculaires non perturbés en fait.
- 1 cas de sensation de baisse de la vision après 4 mois de traitement dont 2 mois à 25 mg/kg/j et 2 mois à 15 mg/kg/j. (En fait les mesures suivantes de l'acuité visuelle ne retrouvent pas de baisse objective).

- 1 cas de sensation de baisse de la vision après 5 mois dont 6 semaines à la dose de 25 mg/kg/j, puis 15 mg/kg/j (les mesures pratiquées par la suite n'objectivent pas de baisse d'acuité visuelle).
- 1 cas de sensation de baisse de la vision, après 2 mois de traitement, dont 2 mois à 25 mg/kg/j, puis 15 mg/kg/j (Baisse d'acuité non objectivée par les mesures).
- 1 cas de "trou noir" devant l'oeil gauche après 3 mois à 25 mg/kg/j
En même temps la mesure de l'acuité visuelle accuse une diminution de 3/10. Ceci a justifié l'interruption du traitement.

b) Malades ayant une tare visuelle au départ : 1 cas

- 1 cas de sensation de vue floue, même avec les verres correcteurs (corrigeant totalement) après 2 mois de traitement, dont 1 mois à 25 mg/kg/j et 1 mois à 15 mg/kg/j. Baisse d'acuité non objectivée par les mesures.

B - Objectives

a) Malades à vue normale au départ :

- 1) F. d'O. : aucune perturbation
- 2) Acuité visuelle : 1 cas (baisse de 3/10 pour l'oeil gauche après 3 mois à la dose de 25 mg/kg/j). Correction de cet accident, spontanément, après 1 mois d'interruption. Reprise du produit à 20 mg/kg/j pendant un an, sans nouvel accident (après une interruption de 6 mois).

3) Vision des couleurs : aucune perturbation

4) Champ visuel : aucune perturbation

b) Malades ayant une tare oculaire préexistante

- 1) F. d'O. : aucune perturbation

2) Acuité visuelle : 1 cas :

Baisse de 4/10 pour les 2 yeux (malade ayant au départ une acuité visuelle basse pour l'O.D. 0,25, mais parfaitement corrigée par verres).

La dose était de 30 mg/kg/j depuis 8 mois.

Réversibilité totale de l'accident après interruption de 3 mois.

Nouvelle baisse de 4/10 dès essai de reprise à la dose de 12 mg/kg.

Réversibilité non encore amorcée après 3 semaines d'anêt.

3) Vision des couleurs : aucune perturbation

- 4) Champ visuel : 1 cas de contraction aux couleurs (appareil de type Goldmann) après 4 mois à la dose de 30 mg/kg/j (malade ayant au départ une myopie importante, non totalement correctible).

Stabilité après interruption de 2 mois

Pas d'aggravation après reprise aux mêmes doses pendant 6 mois.

CONCLUSION : Toxicité oculaire de l'Ethambutol

- Matériel

Notons que, chez nos malades, pour la plupart étudiants et travailleurs intellectuels, il y a une plus forte proportion d'acuités visuelles basses, avant tout traitement, que dans le reste de la population.

C'est ainsi que, sur 58 malades, 30 présentent au départ une anomalie de la vision. Chez 27 d'entre eux, il s'agit simplement d'une acuité visuelle basse, plus ou moins bien corrigée par des verres.

Par contre, ces malades étant jeunes, pour la plupart, leur acuité visuelle de près est tout à fait normale. Le seul cas de presbytie est un malade de 52 ans.

Enfin, par la nature de leur travail, nos malades sont plus rapidement alertés par des difficultés de la vision, ce qui permet de détecter plus précocément les signes éventuels de toxicité.

- Sur le plan subjectif

- Chez 4 malades, il y a eu une baisse uniquement subjective de la vision. Ceci est assez fréquent chez les malades soumis à un traitement antibiotique quel qu'il soit pour ne pas être imputé spécialement à l'Ethambutol.

Il semble que l'on puisse interpréter de la même façon le cas de "mouches volantes".

- Chez 1 malade, l'impression subjective de "trou noir" devant l'oeil gauche s'est effectivement accompagnée d'une baisse de l'acuité visuelle de 3/10 pour cet oeil.

- 1 malade a signalé des brûlures oculaires, très nettes, gênant considérablement la vision, incontestablement liées à la prise d'Ethambutol. Nous n'avons rien retrouvé de tel dans les études faites par les différents auteurs.

- Sur le plan objectif

1) Nous n'avons constaté aucune perturbation du fond d'oeil. Toutes les études pratiquées chez l'homme n'ont jamais pu montrer, non plus, d'altérations du fond d'oeil dues à l'Ethambutol.

Chez le chien, au contraire, Kaiser (réf. : 5 - 6 - 7) avait montré une action incontestable de l'Ethambutol sur la rétine.

2) Le test de Farnsworth ne nous a pas permis de déceler les anomalies de la vision des couleurs, signalées par Pyle à la conférence du 16 mai 63 à Denver.

3) L'étude du champ visuel central par l'examen stéréoscopique ne nous a pas permis non plus de déceler les altérations signalées par le même auteur.

On aurait par contre retrouvé une contraction périphérique pour les couleurs rouge et verte. Mais ceci a été décelé par un appareil très sensible et dont les résultats dépendent de la vigilance de l'opérateur. Ceci est apparu après un traitement de 4 mois à 30 mg/kg/j (dose plus importante que les doses actuellement adoptées). L'opérateur était plus alerté qu'au cours des premiers examens. Par la suite, malgré interruption, puis reprise du traitement à doses aussi fortes, la carte représentant le champ visuel est restée identique, à tous les examens.

4) Nous avons trouvé 2 cas incontestables de baisse d'acuité visuelle (de 3/10 et de 4/10) (observation n° 2 et observation n° 55).

. chez une des malades, la baisse était unilatérale et s'accompagnait de phénomènes subjectifs

. chez l'autre malade, la baisse était bilatérale, découverte par l'examen systématique.

- Dans l'un des 2 cas seulement, la dose d'Ethambutol était supérieure à la dose classique

- Dans les 2 cas, ces accidents ont été totalement réversibles après arrêt du traitement, l'un après 1 mois, l'autre après 3 mois. Ceci est en accord avec les études faites par Delaude et coll. (réf. 8)

La reprise, après interruption, a été possible dans l'un des 2 cas.

Dans l'autre cas, elle a été immédiatement suivie d'une nouvelle manifestation de toxicité oculaire, plus rapide et pour des doses beaucoup plus faibles que la 1ère fois, comme s'il y avait eu sensibilisation au produit.

Parmi ces 2 cas, l'une présentait une tare visuelle antérieure
l'autre avait une vue normale.

Delaude et coll. (réf. 8) avaient noté que les tares oculaires ne prédisposaient pas aux effets toxiques de l'Ethambutol sur la vision.

Sur 58 cas, il y a eu 2 cas de toxicité oculaire nette (ce qui donne une fréquence inférieure à 3 %, comme l'avaient noté Delaude et coll. (réf. 8).

On a pu vérifier sur ces 2 malades que LA REVERSIBILITE DE CES ACCIDENTS ETAIT TOTALE, ce que tous les auteurs s'accordent à déclarer.

Un des cas avait reçu des doses supérieures à la dose maximale actuellement prescrite.

Cette toxicité ne portait que sur l'acuité visuelle, peut-être grâce à la précocité de notre dépistage.

Des hypothèses, portant soit sur une carence vitaminique, soit sur un déficit en zinc (réf. 13) pourraient expliquer la réversibilité des accidents constatés.

III - SYSTEME DIGESTIF (transit)

I - Malades n'ayant jamais présenté de troubles durables du transit : 37 cas

II - Troubles du transit provoqués par des traitements antituberculeux antérieurs (voir tableau ci-dessous)

nombre de cas (16 malades)	médicament en cause	amélioration après arrêt du médicament antérieur, malgré prise d'Ethambutol	persistance des troubles après arrêt du médicament antérieur et prise d'Ethambutol
9	P.A.S.	9	0
1	Ethionamide	1	0
3	Trévintix	3	0
1	Ethionamide et Trévintix	1	0
2	P.A.S., puis Ethionamide	2	0

Parmi les cas améliorés : 1 cas d'anorexie mentale a pu poursuivre le traitement d'Ethambutol pendant 13 mois. Il n'y a pas eu de vomissements. Le gain pondéral a été de 2 kgs au cours du traitement.

III - Troubles durables du transit, au cours du traitement à l'Ethambutol : 5 cas

- 1 éthylique en mauvais état général
- 2 malades en très mauvais état général :
 - . l'un d'eux recevait aussi du P.A.S.
 - . chez l'autre les troubles ont persisté longtemps après arrêt de l'Ethambutol
- 1 cas chez lequel inappétence et nausées préexistaient au traitement (kystes hématiques thyroïdiens)
- 1 femme enceinte. Arrêt des troubles après l'accouchement
 Cette malade avait des antécédents d'ulcère gastrique, guéri radiologiquement. Après son accouchement, elle a poursuivi le traitement par Ethambutol avec une parfaite tolérance digestive.

Tolérance digestive

Comme Germain, Barrou et Merklen (réf. 12), nous avons constaté chez nos malades une excellente tolérance digestive à l'Ethambutol. Fréour et coll. (réf. 18) ont fait les mêmes constatations.

- Sur nos 58 malades, 37 n'ont jamais présenté de troubles du transit (sinon quelques troubles de courte durée, indépendants du traitement, et inévitables chez des malades suivis pendant aussi longtemps).

- 5 malades seulement ont présenté des troubles du transit répétés et durables au cours du traitement. Mais, chez les 5 malades, les troubles du transit étaient dus à une cause extérieure au traitement (un éthylique, 2 malades en mauvais état général, une femme enceinte, une malade opérée récemment pour kystes thyroïdiens).

La malade enceinte présentait un ulcère ancien, guéri radiologiquement. Cependant, tous les troubles dyspeptiques mineurs qu'elle avait ressentis, ont cessé définitivement après l'accouchement, malgré la poursuite du traitement à l'Ethambutol. Germain, Barrou et Merklen (réf. 12) avaient constaté, au contraire, chez leurs malades, que la tolérance était moins bonne chez les anciens ulcéreux.

- Enfin, chez 16 malades, on avait dû cesser l'administration d'un autre antituberculeux pour intolérance digestive importante. Chez ces 16 malades, on a pu administrer de l'Ethambutol avec une tolérance digestive parfaite.

En particulier, chez 11 malades n'ayant pu tolérer le P.A.S., on a pu continuer le traitement antituberculeux en remplaçant ce produit par l'Ethambutol.

Conclusion

L'Ethambutol s'avère un excellent apport dans la chimiothérapie antituberculeuse, grâce à SA PARFAITE TOLERANCE DIGESTIVE. Il permet de résoudre bien des problèmes posés aux médecins, devant des cas graves mais présentant des intolérances digestives gênantes à d'autres antituberculeux.

IV - SURVEILLANCE HEPATIQUE

- 1 malade a présenté 2 épisodes hépatiques avec augmentation du taux des transaminases au cours du traitement antérieur. Ceci a entraîné l'arrêt du P.A.S., puis de tout le traitement.

Au cours du traitement par Ethambutol, cette malade n'a plus présenté aucun signe de toxicité hépatique.

- Elévation du taux des transaminases au cours du traitement par Ethambutol. Nombre de malades : 4 cas.

- 1 · Elévation à S.G.O.T. et S.G.P.T. = 165 (taux antérieur :
S.G.O.T. $\leq$ 40, S.G.P.T. $\leq$ 35)
traitement : Ethambutol + Pyrazinamide
arrêt Pyrazinamide $\rightarrow$ baisse du taux $<$ 100.
- 1 · Elévation de S.G.O.T. = 30 - S.G.P.T. = 20
à S.G.O.T. = 225 S.G.P.T. = 225
traitement : Ethambutol + Pyrazinamide
arrêt Pyrazinamide $\rightarrow$ pas de baisse du taux des transaminases
Mais le malade est sous Largactyl à hautes doses.
Les autres tests hépatiques sont normaux.
- 1 Elévation de S.G.O.T. = 33 - S.G.P.T. = 15
à S.G.O.T. = 215 S.G.P.T. = 196
traitement : Ethambutol + Pyrazinamide
arrêt Pyrazinamide : $\rightarrow$ baisse à 15 pour les S.G.O.T.
40 pour les S.G.P.T.
- 1 Elévation de S.G.O.T. = 40 et S.G.P.T. = 30
à S.G.O.T. = 95 (S.G.P.T. inchangées)
après traitement Ethambutol + Rifampycine depuis 10 mois
avec nausées après les repas
amélioration par arrêt du traitement pendant quelques jours
reprise ensuite sans incident

Conclusion sur les résultats de la surveillance hépatique

- Méthode

La surveillance biologique de nos malades, sur le plan hépatique, n'a comporté que le dosage du taux des transaminases sériques. Ce dosage a été effectué systématiquement et régulièrement chez les malades dont le traitement comportait aussi de la Pyrazinamide.

Il a été effectué beaucoup moins régulièrement et, souvent pas du tout, chez les autres malades, sauf lorsqu'on était alerté par des manifestations cliniques.

Une surveillance biologique hépatique plus poussée n'a été effectuée que dans 2 cas : 1 éthylique et 1 malade chez qui l'augmentation du taux des transaminases s'était montrée rebelle malgré l'arrêt du traitement antituberculeux. Dans ces 2 cas, on n'a pas trouvé de preuve biologique d'atteinte hépatique.

- Résultats

4 malades ont présenté, au cours du traitement une élévation du taux des transaminases. 3 d'entre eux recevaient, outre l'Ethambutol, de la Pyrazinamide.

- Chez 2 d'entre eux, les transaminases sont redescendues au taux antérieur après arrêt de la Pyrazinamide et poursuite de l'Ethambutol.

- Chez 1 malade l'arrêt de la Pyrazinamide n'a pas provoqué de baisse du taux des transaminases. Mais ce malade était sous Largactyl à hautes doses.

Les autres tests biologiques n'étaient pas perturbés.

- 1 malade, qui recevait de l'Ethambutol et de la Rifampycine depuis 10 mois a présenté un petit épisode de nausées après les repas avec une légère augmentation des S.G.O.T.

Ceci a pris fin après une interruption de traitement pendant quelques jours. Le traitement a pu être repris ensuite, intégralement, sans incident. Nous ne pouvons donc pas conclure de nos observations que l'Ethambutol ait provoqué une élévation des transaminases sériques. Ceci concorde avec les observations notées par Germain et coll. (réf. 20). Ces auteurs avaient d'ailleurs pratiqué d'autres examens hépatiques qui n'avaient pas non plus été perturbés.

Au contraire, chez une malade, on avait dû interrompre un traitement antérieur pour 2 épisodes hépatiques avec élévation des transaminases. Un traitement comprenant de l'Ethambutol a pu être institué chez cette même malade, sans signe de toxicité hépatique.

Fréour et coll. (réf. 18) ont constaté que l'insuffisance hépatique de malades cirrhotiques décompensés n'a jamais été aggravée par l'introduction de l'Ethambutol dans leur régime thérapeutique.

Conclusion

Il semble que la tolérance du produit sur le plan hépatique soit parfaite.

L'Ethambutol a même été d'un précieux secours chez une de nos malades qui présentait une intolérance hépatique à d'autres anti-tuberculeux.

V - INCIDENTS DIVERS1) Incidents ou accidents imputables à un autre médicament antituberculeux (associé ou donné antérieurement à l'Ethambutol)

. Dans le tableau ci-dessous, nous ne mentionnerons pas les nombreux cas d'hypoacousie provoqués antérieurement par Streptomycine et Kanamycine. Ces accidents étant irréversibles, on n'a plus pratiqué d'audiogramme après arrêt du traitement en cause.

Nature des incidents ou accidents	Médicament arrêté à la suite de l'incident	Amélioration malgré la prise d'Ethambutol
Etat dépressif	Isoniazide	oui
tr. neuro psychiques	Cyclosérine + instabilité psychique antérieure	non
état dépressif	Trévintix + tendances dépressives antérieures	non
tr. intellectuels	Trévintix-Cyclosérine	oui
agitation	Cyclosérine	oui
chocs	Trévintix IV.	oui
crises de tachycardie avec dyspnée et contractures (améliorées par Ca I.V.)	Ethionamide	non (amélioration par Ca I.V.)
état dépressif	Pyrazinamide	oui
état dépressif	Trévintix	oui
Eczéma	Streptomycine	oui (mais apparition d'autres manifestations allergiques)
Contractures musculaires	Cyclosérine	oui

Nature des incidents ou accidents	Médicament arrêté à cause de l'incident	Amélioration malgré prise d'Ethambutol
état dépressif	Isoniazide+Trévintix	oui
vertiges (5 cas)	Streptomycine	oui
acouphènes	Kanamycine	oui
convulsions	Cyclosérine	oui
réaction thermique	P.A.S.	oui
réaction thermique + éruption prurigineuse	Streptomycine	oui
état dépressif et angoisses	Trévintix	oui
absences + troubles nerveux	Cyclosérine	oui
bouffées vaso motrices	Isoniazide (doses seulement réduites)	oui
difficultés intellectuelles	Isoniazide (doses seulement réduites)	oui

2 - Incidents pouvant être imputés à l'Ethambutol

- 1 cas de céphalées vives, apparues au 2ème mois de traitement à 15 mg/kg/j

Ces céphalées cèdent à l'interruption de l'Ethambutol pendant quelques jours.

Elles réapparaissent au 6ème mois du traitement.

Elles cèdent à l'arrêt définitif de l'Ethambutol.

- 1 cas de céphalées au début d'un traitement de 15 mg/kg/j

Cédant à l'arrêt du traitement pendant 5 jours.

ne réapparaissant pas au cours de la reprise du traitement (pendant 8 mois)

- 1 cas de vertiges, troubles neurologiques divers, troubles dyspeptiques chez un malade en très mauvais état général

- . 1 cas de crises de brûlures oculaires, durant 2 heures, apparaissant 1/2 heure après la prise d'Ethambutol, au 16ème mois du traitement (7 mois à 25 mg/kg/j, puis 15 mg/kg/j)
- . 1 cas de lipothymies, vertiges, hypéresthésie cutanée après quelques jours de traitement chez une malade enceinte de 3 semaines

Essai de reprise après interruption de 24 H mais échec. 7 mois après, la malade n'étant plus enceinte, on institue un nouveau traitement avec Ethambutol, sans inconvénient.

3 - Cas particuliers

. 2 grossesses

- 1 cas : Ethambutol administré depuis 5 mois, au début de la grossesse et poursuivi pendant toute la grossesse (15 mg/kg/j) grossesse non perturbée
accouchement à terme d'un enfant normal
- 1 cas : grossesse de 3 semaines quand on institue le traitement troubles divers dès le début du traitement, obligeant à l'arrêt de l'Ethambutol
avortement spontané 1 mois plus tard
7 mois après, chez la même malade, on institue un traitement d'Ethambutol qui sera bien toléré

- . 1 malade diabétique : diabète instable traité par Insulinothérapie, chez une malade de 26 ans
Ce diabète n'est pas perturbé par l'Ethambutol
- . Vaccinations : chez 1 malade, un rappel de vaccin antipoliomyélitique, (P.O.) et un V.A.V., sans inconvénient.

Commentaires sur les divers incidents

Les incidents signalés dans ce chapitre sont très divers parce qu'ils ne sont pas le résultat de recherches systématiques. Ils sont signalés par le malade au cours du traitement, ou remarqués par les médecins et le personnel soignant.

- Matériel

Nos malades, étudiants pour la plupart, sont plus vite alertés que d'autres par des troubles intellectuels, tels que troubles de la mémoire, difficultés de concentration, qui les gênent dans leur travail et la préparation de leurs examens. Ils remarquent et signalent ces troubles plus fréquemment que les malades d'autres établissements.

De plus, avertis au départ des effets secondaires propres aux médicaments qui leur sont prescrits, ils sont alertés dès les premiers signes et signalent, par exemple, les états dépressifs dès les toutes premières manifestations.

Par contre, ces malades étant en général jeunes et en bon état général, ils se plaignent moins souvent de fatigue physique intense que dans d'autres milieux. Ce bon état général fait d'autant mieux ressortir d'éventuels états dépressifs que l'on remarquerait moins chez des malades fatigués.

Résultats

- Le tableau montre que presque tous les accidents neuro-psychiques (états dépressifs, troubles intellectuels divers) causés par d'autres médicaments ont disparu après l'arrêt de ces derniers et malgré continuation ou début d'un traitement par Ethambutol.

Les 2 cas où il n'y a pas eu d'amélioration étaient des malades présentant des troubles neuro-psychiques antérieurs.

Par ailleurs, aucun trouble neuro-psychique n'est apparu au cours du traitement par Ethambutol, sinon chez 1 malade en très mauvais état général, chez qui les troubles neurologiques étaient noyés dans un cortège de troubles divers.

Ce genre de troubles étant particulièrement vite signalé ou remarqué dans ce milieu de malades, on peut dire que l'Ethambutol est particulièrement bien toléré sur le plan neuro-psychique.

Ceci confirme l'étude faite par Germain, Barrou et Merklen (réf. 12) qui n'ont noté aucun trouble mental chez leurs malades.

C'est donc un apport précieux dans la chimiothérapie, en particulier pour les malades ayant présenté une intolérance neuro-psychique à d'autres anti-tuberculeux.

- Le tableau montre également que vertiges et acouphènes provoqués par la Streptomycine et la Kanamycine disparaissent normalement après arrêt de ces médicaments, sans que l'Ethambutol entrave cette amélioration.

Si nous n'avons pas noté tous les cas d'hypacousies toxiques médicamenteuses parce que nous savons qu'elles sont irréversibles, il n'en est pas moins vrai que l'Ethambutol constitue là aussi un apport précieux quand il faut instituer un nouveau traitement chez les malades victimes de ces accidents et pour qui on doit éliminer d'emblée plusieurs antibiotiques.

- On n'a pas noté de réaction thermique ni de chocs même chez les malades en ayant présenté avec d'autres médicaments. Fréour et coll. (réf. 18) n'ont de leur côté jamais constaté d'incidents de sensibilisation.

- Il n'y a pas eu de manifestations cutanées, sauf dans 1 cas. La malade avait présenté (voir tableau) un eczéma provoqué par la Streptomycine et justifiant l'arrêt du produit. L'eczéma a guéri, mais il y a eu, par la suite diverses manifestations de type allergique (réactions cutanées et crises migraineuses). Le cas de cette malade au passé émaillé de manifestations allergiques ne paraît pas suffisant pour rendre l'Ethambutol responsable de manifestations cutanées.

Aucun incident cutané n'a été noté par Germain, Barrou et Merklen dans leur étude (réf. 12).

- Chez une malade l'apparition de crises de tachycardie avec dyspnée et contracture avait entraîné l'arrêt de l'Ethionamide. Mais ces crises ont persisté par la suite. Cependant elles ont toujours été enrayées par l'injection de Ca I.V. Il faut donc chercher ailleurs que dans le traitement la cause de ces manifestations (peut-être dues à des troubles du métabolisme calcique).

- Il y a eu 2 cas de céphalées, apparues au cours du traitement. Vives et disparaissant à l'arrêt du traitement, elles avaient été déjà signalées par Germain, Barrou et Merklen (réf. 12).

Cet incident, sans gravité, peut donc être imputé à l'Ethambutol incontestablement.

- Il en est de même du cas de brûlures oculaires. De tels cas avaient été signalés par les auteurs cités ci-dessus (réf. 12). Ceci justifiait pour eux l'arrêt du traitement.

- Quant aux manifestations survenues pendant la grossesse d'une des malades, il est difficile de dire si l'Ethambutol a perturbé la grossesse, ou si c'est l'état de grossesse qui rendait cette malade vulnérable au traitement.

Toujours est-il que, plus tard, alors qu'il y a eu avortement spontané 1 mois après le premier arrêt de l'Ethambutol, la malade a parfaitement supporté une nouvelle cure d'Ethambutol.

On peut seulement dire qu'il y avait incompatibilité entre la grossesse et la prise d'Ethambutol.

1 autre cas de grossesse, par ailleurs, n'a été nullement perturbé par le traitement.

Il n'y a pas eu en outre d'effet tératogène, la malade accouchant à terme d'un enfant normal.

Cette absence d'effet tératogène est confirmée par Lozé (A.) Quant à Germain, Barrou et Merklen (réf. 12), ils jugent préférable "pour l'instant" d'interrompre la prise d'Ethambutol pendant la grossesse.

Tacquet et Devulder (17) adoptent cette même attitude d'abstention.

Cependant les expérimentations sur l'animal faites par Yamamura et Tanaka (14), et par Yada (15), de même que les constatations cliniques de Place (16) semblent bien affirmer l'absence d'effets tératogènes.

Mais les 2 cas de notre étude sont insuffisants pour conclure dans ce domaine.

- De même, si notre seule malade diabétique, dont le diabète était pourtant assez instable, a très bien toléré le traitement à l'Ethambutol cet unique cas ne suffit pas pour conclure à la compatibilité entre le diabète et la prise d'Ethambutol.

"Au Chicago State Tuberculosis Sanatorium (réf. 21), on a pu administrer, sans inconvénient, de l'Ethambutol à 23 malades diabétiques, dont 5 avaient une rétinopathie et une néphropathie. Le diabète ne constitue donc pas une contre-indication à la prise d'Ethambutol".

- Enfin, si la prise d'Ethambutol a été compatible avec 2 vaccinations chez 1 même malade, ceci ne peut nous permettre non plus d'en tirer des conclusions.

- Nous n'avons pas exercé de surveillance rénale particulière chez nos malades. Nous n'avons noté cependant aucun signe clinique de toxicité rénale.

Or l'expérimentation sur le cobaye, signalée par Delaude et coll (réf. 10) semble infirmer l'existence d'une toxicité rénale de ce produit.

En clinique humaine Germain et coll. (12) n'ont pas noté d'incident rénal chez leurs malades.

Quant à Fréour et coll. (18), ils ont constaté que l'Ethambutol administré à des insuffisants rénaux, n'entraînait pas d'aggravation de l'insuffisance rénale.

Il semble bien justifié de penser qu'il n'existe pas de toxicité rénale du produit.

CONCLUSIONS

L'Ethambutol, antituberculeux de synthèse, est de plus en plus employé dans la pratique courante. En dehors des critères d'efficacité qui l'ont fait adopter, au début de son utilisation chez des malades à souche polyrésistante, on utilise d'autant plus volontiers ce produit qu'il paraît être, dans l'ensemble, parfaitement toléré par les malades.

Il a paru bon d'étayer cette impression par une étude portant sur des malades traités en sanatorium. Ce travail a eu pour objet d'étudier la tolérance à l'Ethambutol dans divers domaines.

D'après les expérimentations sur l'animal et les travaux publiés par divers auteurs, il ressortait que le domaine le plus intéressant à étudier était le domaine de la vision.

En effet, si on a pu sélectionner un isomère droit, moins toxique pour le nerf optique que l'isomère gauche et le composé racémique, cette toxicité n'en existe pas moins, admise par tous les auteurs. Quoique réversible après arrêt du produit, et semblant menacer peu le malade si on respecte les posologies classiques de 25 mg/kg/j pendant le début du traitement, puis 15 mg/kg/j, elle justifie une surveillance particulière chez tous les malades recevant de l'Ethambutol.

Toujours d'après les travaux effectués précédemment, il ne semblait guère, a priori, exister d'effets toxiques de ce produit dans les autres domaines :

- Sur le plan hématologique, on a signalé quelques cas de polyglobulie avec leucopénie et éosinophilie.

La tolérance digestive paraissait excellente. Dans la pratique, on prescrit d'ailleurs volontiers l'Ethambutol aux malades présentant une intolérance digestive à d'autres antituberculeux.

Les études faites n'avaient jamais montré d'élévation du taux des transaminases, ni de perturbation des tests hépatiques.

Aucun incident rénal, cutané ou mental n'avait été noté.

Ce médicament ne présenterait aucun effet tératogène, quoique certains auteurs trouvent encore raisonnable de s'abstenir "pour l'instant" de le prescrire au cours d'une grossesse.

On a signalé quelques cas de céphalées vives et rebelles cédant à l'arrêt du traitement.

En résumé, rien ne semblait contre indiquer la prescription du produit, à condition de ne pas dépasser la posologie classique, chez des malades ayant un bon fonctionnement rénal.

- Matériel et méthode

Les 58 malades sélectionnés pour cette étude, étaient traités au centre Edouard Rist, Sanatorium situé à Paris, recevant en priorité des étudiants et des élèves de l'enseignement secondaire et technique.

Quelques malades plus âgés, anciens tuberculeux ayant été traités au Centre Edouard Rist alors qu'ils étaient étudiants ou élèves de l'enseignement secondaire, y sont cependant admis.

C'est dire que la majorité de nos malades sont des sujets jeunes, chez qui le diagnostic a été porté par dépistage systématique, et en bon état général.

Chez ces sujets, la bonne tolérance digestive n'a pas été compromise par une lourde chimiothérapie antérieure. La fatigue physique est rarement évoquée.

Par contre, chez ces étudiants, les troubles intellectuels deviennent vite gênants et ils les signalent précocement. Il en est de même des troubles de la vision.

De plus, avertis et intéressés par leur traitement et ses effets secondaires éventuels, ils sont facilement alertés par les premières manifestations de ces effets, ce qui en facilite l'étude et permet de limiter la fréquence des effets graves et irréversibles.

Méthodes

- Chacune des observations sélectionnées comporte :

Une première partie concernant tout ce qui précède l'institution du traitement par Ethambutol, depuis le diagnostic de la maladie.

Les modalités d'administration de ce produit :

- doses, durée du traitement, médicaments associés (l'Ethambutol n'est généralement pas un médicament employé en monothérapie)

- l'état du malade au moment où ce traitement est institué : âge, état général, tare éventuelle, anomalie éventuelle de la formule sanguine.

- la surveillance exercée au cours du traitement par Ethambutol dans les domaines suivants :

1) Hématologique

2) Ophtalmologique

3) Hépatho digestif

4) les divers incidents (cutanés, neuro-psychiques etc...) qui auront éventuellement émaillé le traitement.

Résultats

Ces observations prises, nous avons pu constater d'emblée que, sur les 58 cas étudiés, on n'a été contraint que dans 5 cas d'arrêter ou d'interrompre l'Ethambutol avant la date souhaitée.

L'un de ces cas était motivé par l'apparition d'une résistance secondaire au produit.

Les 4 autres cas d'arrêt involontaire étaient dus à des intolérances portant toutes sur le domaine oculaire. Dans l'un de ces cas l'incident était mineur, mais la poursuite du traitement par Ethambutol n'était pas impérative. Un autre cas repose sur un examen imprécis, et on a pu reprendre le traitement après interruption, sans incident.

Parmi les deux derniers cas, on a pu reprendre le traitement après interruption dans un cas ; l'arrêt de l'Ethambutol a dû être définitif dans l'autre cas.

Surveillance hématologique

On n'a pu constater aucune modification du nombre de globules rouges. Nous n'avons pas retrouvé la polyglobulie signalée par certains auteurs.

On n'a pas non plus retrouvé de perturbation du nombre total de leucocytes, contrairement à ces mêmes auteurs qui avaient signalé quelques cas de leucopénie.

Par contre, chez 6 de nos malades, il est apparu en cours de traitement une éosinophilie modérée (de 4 à 8 % sauf dans un cas à 14, 5 %).

Un hémogramme après arrêt du traitement n'a été pratiqué que chez un des malades. Il montrait une chute immédiate du taux des éosinophiles au taux antérieur au traitement. Il n'y avait pas eu de surdosage. La durée du traitement était comprise entre 10 mois et 30 mois. L'éosinophilie n'apparaissait pas avant le 2ème mois du traitement.

Chez un autre malade le taux d'éosinophiles avait été accidentellement élevé avant le traitement par Ethambutol. Ce taux élevé s'est maintenu pendant les 6 mois de traitement. Dès l'arrêt de l'Ethambutol ce taux est redevenu normal.

Aucune influence n'a été notée sur les autres éléments de la formule sanguine.

- Surveillance ophtalmologique

On n'a jamais constaté de modification du fond d'oeil.

La capacité de discriminer les couleurs, éprouvée par le Test de Farnsworth n'a jamais été perturbée.

Il en est de même du champ visuel central, absolu et relatif étudié en stéréoscopie.

Un cas de contraction du champ visuel périphérique, pour les couleurs rouges et vertes, est discutable, du fait de l'appareillage employé et aussi parce que la reprise du traitement aux mêmes doses n'a jamais entraîné d'aggravation par la suite.

Par contre, on a noté deux cas de baisse d'acuité visuelle de 3/10 pour un seul oeil dans un des cas, de 4/10 pour les deux yeux dans l'autre cas.

Un des deux malades présentait une amblyopie au départ. L'autre avait une vue normale.

L'accident s'est montré réversible dans les deux cas (respectivement au bout de un et trois mois).

Par contre la reprise du traitement après interruption, à des doses inférieures n'a été possible que dans un des cas, la toxicité réapparaissant immédiatement dans l'autre cas.

Notons que dans le deuxième cas, la posologie était supérieure à la posologie classique.

Sur le plan subjectif, on a pu retenir un cas de brûlures oculaires, apparaissant par crises de deux heures, au seizième mois d'un traitement à doses classiques.

- Tolérance hépato-digestive

Cette tolérance est parfaite, et justifie tout à fait l'attitude adoptée en pratique : prescrire l'Ethambutol aux malades ayant présenté des troubles du transit en présence d'autres antituberculeux. C'était le cas chez seize de nos malades.

Il ne semble pas que l'Ethambutol soit responsable des quelques cas d'élévation du taux des transaminases constatés chez quatre de nos malades. Au contraire on a pu l'administrer à un malade ayant présenté une intolérance hépatique à un autre antituberculeux.

- Domaines divers

Aucun incident rénal, cutané ou mental n'a été constaté chez nos malades à cause de l'Ethambutol.

L'Ethambutol a pu être administré sans inconvénient à des malades ayant présenté une intolérance neuro-psychique à d'autres antituberculeux.

L'Ethambutol n'a nullement gêné la poursuite des études de nos malades et leur présentation aux examens.

On a noté deux cas de céphalées vives incontestablement liées à la prise de l'Ethambutol. Elles ont cédé immédiatement à l'arrêt du traitement.

Dans un cas, le traitement a pu être repris sans inconvénient. Dans l'autre cas, il a pu être repris pendant six mois. Au bout de ce temps, les céphalées ont reparu et elles n'ont cédé qu'après arrêt du traitement. Mais on n'a pas arrêté le traitement prématurément.

Les deux cas de grossesse donnent des résultats contradictoires, l'Ethambutol ayant semblé perturber la malade dans un des cas. Une seule des deux grossesses a été menée à terme, et il n'y a pas eu d'effet tératogène.

Enfin une malade diabétique traitée par Insulinothérapie, n'a constaté aucune perturbation de son diabète au cours du traitement.

En résumé, sur nos 58 cas, il faut retenir :

Six éosinophilies modérées, probablement réversibles (ceci n'a pu être démontré que dans un cas).

Deux cas de céphalées vives, rebelles, cédant dès l'arrêt du traitement qui a pu être repris ensuite.

Un cas de crises de brûlures oculaires durant deux heures, gênantes sur le plan subjectif, mais sans gravité.

Deux cas de toxicité oculaire nette, se manifestant par une baisse d'acuité visuelle. Ces deux accidents ont été réversibles après arrêt du traitement. Dans l'un des deux cas, la dose avait été supérieure aux doses admises actuellement. Dans l'autre cas, on a pu reprendre le traitement sans inconvénient.

Donc, des incidents mineurs, sans gravité, ou des accidents plus graves, mais rares, et surtout réversibles.

Par contre, la tolérance parfaite sur le plan digestif surtout, et aussi neuro-psychique, font de l'Ethambutol un précieux apport, en particulier chez les malades ayant présenté des intolérances à d'autres antituberculeux.

Vu le Président de Thèse :

B. KREIS

Vu le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - THOMAS J. P. , BAUGHN C.O. , WILKINSON R.G. et SHEPERD R.G. -
A new synthetic compound with antituberculous Activity in mice : Ethambutol.
American Review of Respiratory diseases (1961, 83, pp. 891-893).
- 2 - KARLSON A.G. -
Therapeutic effect of Ethambutol on Experimental Tuberculosis in Guinea Pigs.
American Review of Respiratory diseases (1961, 84, pp. 902-904)
- 3 - LAL H. M. et ROBSON J. M. -
Ethambutol in Experimental murine Tuberculosis.
American Review of Respiratory Diseases (1963, 87, pp. 870-876).
- 4 - PLACE V. A. et THOMAS J. P. -
Clinical pharmac. of Ethambutol.
American Review of Respiratory Diseases (1963, 87, pp. 901-904).
- 5 - KAISER J. A. -
A one year Study of the toxicity of Ethambutol in dogs. Results during life.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 557, 1964.
- 6 - KAISER J. A. -
Tapetal depigmentation in Dogs produced by Ethylerediamines.
Fed. Prod. 22, 369, 1963.
- 7 - KAISER J. A. -
Toxicology of Ethambutol. Long Term Studies in dogs.
Pharmacologist 4 : 176, 1962.
- 8 - DELAUDE A. , ALBAREDE J. L. , GIRARD M. , DIRAT J. et Madame PULL J. -
L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (expérience de 70 cas).
Revue Tuberc. (Paris) 1967 t. 31; n° 7 pp. 1035-1049.

- 9 - KREIS B. -
Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médicaments anti-bacillaires (p. 214)
- 10 - DELAUDE A., JORDA M. F. et MOREAU G. -
Action de l'Ethambutol sur la tuberculose expérimentale du cobaye.
Revue de tuberculose et pneumologie (1962, n° 4, 519-524).
- 11 - LOZE A. -
Notions pharmacologiques concernant l'Ethambutol parmi les antituberculeux.
Bulletin et Mémoire de la Société Médicale de Passy.
- 12 - GERMAIN J., BARROU L. et MERKLEN P. -
Contribution à l'étude de l'Ethambutol en station sanatoriale.
Revue de Tuberculose et Pneumologie. (1968 n° 1 p. 106-115).
- 13 - KANTHER R. -
Remarks on the lecture by H. TIBURTIUS on the occasion of the International Colloquium in the Borstel Research Institute May 8, 1969.
- 14 - YAMAMURA M. et TANAKA O. -
Effect of Ethambutol on rabbit fetuses. Myambutol selected reports.
Medical Research Cyanamid International 1967.
- 15 - YADA M. -
Effects on fetus and young animals of Ethambutol administered to pregnant mice.
Myambutol selected reports. Medical Research Cyanamid International, 1967.
- 16 - PLACE V. A. -
Ethambutol administration during pregnancy.
J. New Drugs 1964, 4, p. 206.
- 17 - TACQUET A. et DEVULDER B. - L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Revue de Tuberculose et Pneumologie, 1968, T. 32 n° 5 (pp. 729-748).
- 18 - FREOUR P., TESSTER R., MONMAYOU H., CHOMY P.,
CHILDER H., BERNADOU M. et PUISSANT M. -
Traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte par l'Ethambutol.
Communication faite à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, le 23 octobre 1968.
Bordeaux Medical n° 3, mars 1969, pp. 471-481.

- 19 - LEIBOLD J. E. -
The ocular toxicity of Ethambutol, and its relation to dose.
Ann. N. Y. Acad. Sci. Juin 1966, 135, 2, pp. 904-909.
- 20 - BUYSKE D. A., STERLING W. and PEETS E. -
Ann. N. Y. Acad. Sci., 135 : 711, 1966.
- 21 - PYLE M. M. -
Clinical applications of Ethambutol.
Current problems in Tuberculosis.
(Conférence tenue à l'Université d'Edimbourg les 19 et 20
septembre 1968, 2è session : Ethambutol et Capréomycine)
Tubercle - volume 50 - Supplément mars 1969.
- 22 - CITRON K. M. -
Ethambutol : a review with special reference to ocular toxicity.
Current problems in Tuberculosis.
(Conférence tenue à l'Université d'Edimbourg les 19 et 20
septembre 1968, 2è session : Ethambutol et Capréomycine)
Tubercle - volume 50 - Supplément mars 1969.
- 23 - MOLINA Cl.
Les carences vitaminiques B. chez les tuberculeux pulmonai-
res traités par les médications antibacillaires.
La Semaine des Hôpitaux de Paris - 39 - n° 24 - 1125, 8 mai
1963.

